

WO9705091

Publication Title:

NAPHTHYLOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS COMPRISING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENTS

Abstract:

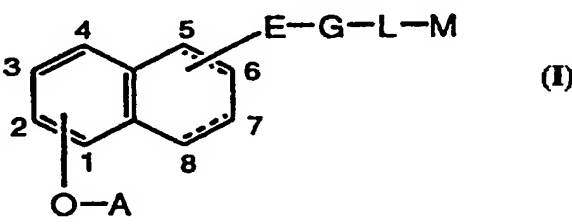
Naphthyloxyacetic acid derivatives represented by general formula (I), wherein A represents H, -(alkylene)COOR<1>, -(alkylene)CONR<2>R<3>, -(alkylene)OH, -(alkylene)tetrazolyl or -(alkylene)-CN; E represents a single bond or alkylene; G represents -S-, -SO-, -SO₂-, -O- or -NR<4>-; L represents alkylene, -(CH₂)_m-CH=CH-(CH₂)_n- or -(CH₂)_x-CH(OH)-(CH₂)_y-; M represents phenyl, phenyl-(thio, oxy, amino), diphenylmethyl or diphenylmethyl(thio, oxy, amino). The compound (I) binds to PGE₂ receptors and exhibit an antagonistic or agonistic effect thereon. Thus, it is useful as a hyperlipemia inhibitor, a medicine for preventing abortion, an analgetic agent, an antidiarrheal, a drug for sleep induction, a diuretic agent, an antidiabetic agent, an interrupting agent, a purgative, an antiulcer agent, a drug for gastritis, a hypotensive drug, etc.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

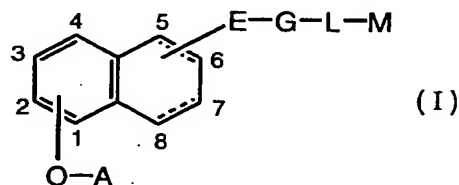


<p>(51) 国際特許分類6 C07C 43/178, 43/196, 43/23, 217/30, 217/48, 317/18, 317/20, 317/22, 323/16, 323/17, 323/18, C07D 257/04, A61K 31/075, 31/085, 31/095, 31/10, 31/135, 31/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/05091</p> <p>(43) 国際公開日 1997年2月13日(13.02.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/01833</p> <p>(22) 国際出願日 1996年7月2日(02.07.96)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平7/209279 1995年7月26日(26.07.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 長尾悠樹(NAGAO, Yuuki)[JP/JP] 鳥巢一彦(TORISU, Kazuhiko)[JP/JP] 浜中信行(HAMANAKA, Nobuyuki)[JP/JP] 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: NAPHTHYLOXYACETIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS COMPRISING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENTS</p> <p>(54)発明の名称 ナフチルオキシ酢酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Naphthylloxyacetic acid derivatives represented by general formula (I), wherein A represents H, -(alkylene)COOR¹, -(alkylene)CONR²R³, -(alkylene)OH, -(alkylene)tetrazolyl or -(alkylene)-CN; E represents a single bond or alkylene; G represents -S-, -SO-, -SO₂-, -O- or -NR⁴-; L represents alkylene, -(CH₂)_m-CH=CH-(CH₂)_n- or -(CH₂)_x-CH(OH)-(CH₂)_y-; M represents phenyl, phenyl-(thio, oxy, amino), diphenylmethyl or diphenylmethyl(thio, oxy, amino). The compound (I) binds to PGE₂ receptors and exhibit an antagonistic or agonistic effect thereon. Thus, it is useful as a hyperlipemia inhibitor, a medicine for preventing abortion, an analgetic agent, an antidiarrheal, a drug for sleep induction, a diuretic agent, an antidiabetic agent, an interrupting agent, a purgative, an antiulcer agent, a drug for gastritis, a hypotensive drug, etc.</p>		

(57) 要約

式 (I) で示されるナフトレンオキシ酢酸誘導体及びそれを有効成分とする薬剤 (式中、AはH、— (アルキレン) COOR¹、— (アルキレン) CONR²R³、— (アルキレン) OH、— (アルキレン) テトラゾリル、— (アルキレン) —CN; Eは単結合、アルキレン; Gは—S—、—SO—、—SO₂—、—O—、—NR⁴—; Lはアルキレン、— (CH₂)_m—CH=CH— (CH₂)_n—、— (CH₂)_x—CH(OH)— (CH₂)_y—; Mはフェニル、フェニル (チオ、オキシ、アミノ)、ジフェニルメチル、ジフェニルメチル (チオ、オキシ、アミノ) を表わす。)。

式 (I) の化合物はPGE₂のレセプターに結合し、その作用に拮抗又は作動作用を示すため、高脂血症抑制、流産の防止、鎮痛、抗下痢、入眠、利尿、糖尿病、中絶、下剤、抗潰瘍、抗胃炎、血圧降下等の薬剤として有用である。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LK	セイロン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	SI	スロベニア
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	SK	スロバキア
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	IE	アイルランド			TD	チャド
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	ML	マリ	TG	トーゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モロッコ	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国					VN	ヴェトナム

明 細 書

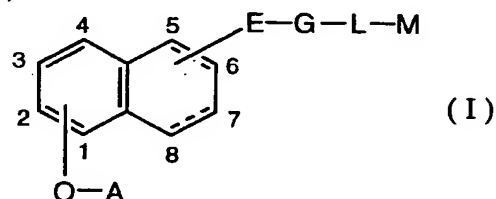
ナフチルオキシ酢酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤

5

技術分野

本発明はナフチルオキシ酢酸誘導体に関する。さらに詳しくは、

(1) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるナフチル
10 オキシ酢酸誘導体、その非毒性塩、その酸付加塩またはそれらの水和物、
および

(2) それらを有効成分として含有する医薬組成物 (プロスタグランジン
E₂ (以下、PGE₂ と略記する。)) 拮抗または作動剤) に関する。

15

背景技術

PGE₂ は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られてお
り、また最近の分子生物学的手法の発展により、以下に示すような3つの
PGE₂ 受容体の存在が明らかになっており、各受容体と生物活性の発現
との関連も次第に明らかにされつつある。例えば、EP₁ 受容体は消化管
20 や気管支などの平滑筋の収縮を引き起こし、また神経伝達物質の遊離を促
進する。EP₂ 受容体の代表的な作用は気管支や回腸などの平滑筋の弛緩
であり、血管平滑筋の弛緩により血管を拡張し血圧を低下させる。E
P₃ 受容体の作用としては、子宮筋収縮、胃酸分泌の抑制、腎臓における
バソプレッシンによる水、イオンの再吸収の阻害、脂肪組織での脂肪分解

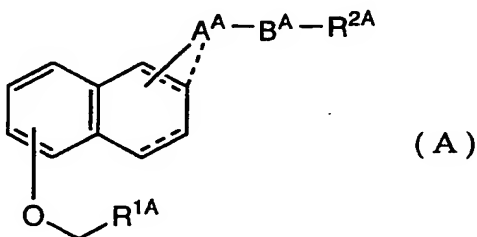
抑制、神経伝達物質の遊離阻害、肝細胞でのグルカゴンによる糖分解などが知られている。さらにごく最近になって4番目の受容体の存在が示唆されている（生化学 66, 3, 218-231, (1994) 参照）。

従って、PGE₂の受容体に拮抗することは、それらの作用を抑制することになるため、利尿抑制、高脂血症抑制、血糖降下抑制、子宮収縮抑制、鎮痛、消化管の運動抑制、誘眠の作用につながることになる。このため、PGE₂の受容体の拮抗剤は、高脂血症抑制剤、流産の防止、鎮痛剤、抗下痢剤、入眠剤として有用であると考えられる。

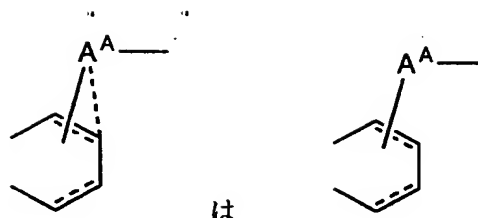
またPGE₂の受容体に作動することは、それらの作用を促進することとなり、利尿亢進、高脂血症亢進、血糖降下亢進、子宮収縮、消化管の運動亢進、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用につながる。このため、PGE₂の受容体の作動剤は、利尿剤、糖尿病剤、中絶剤、下剤、抗潰瘍剤、抗胃炎剤、血圧降下剤として有用であると考えられる。

このような背景のもと、PGE₂の受容体に作動または拮抗する化合物が多提案されている。

例えば、ヨーロッパ公開0657422号明細書には、一般式(A)

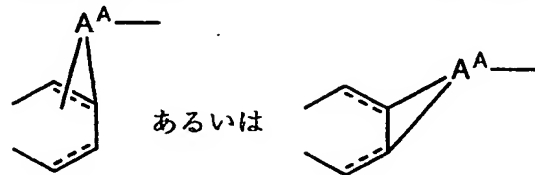


[式中、R^{1A}は-COOR^{4A}(基中、R^{4A}は水素原子またはC1~4アルキル基を表わす。)、-CONR^{5A}R^{6A}(基中、R^{5A}およびR^{6A}はそれぞれ独立して、水素原子、C1~4アルキル基または水酸基が1個置換しているC1~4アルキル基を表わす。)または-CH₂OHを表わし、



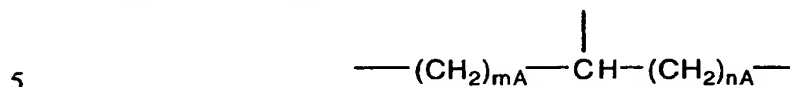
は

(基中、A Aは単結合またはC 1～4 アルキレン基を表わす。) または



あるいは

(基中、A Aは式



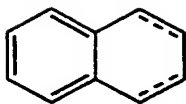
(基中、m Aは0、1、2、3または4を表わし、n Aは0、1、2、3または4を表わし、かつm A + n Aは2、3または4を表わす。) で示される基を表わし、

10 B Aは $\text{---NR}^{3A}\text{SO}_2\text{---}$ または $\text{---SO}_2\text{NR}^{3A}\text{---}$ (基中、R^{3A}は水素原子、C 1～4 アルキル基または $\text{---CH}_2\text{COOR}^{7A}$ (基中、R^{7A}は水素原子またはR^{4aA} (基中、R^{4aA}はC 1～4 アルキル基を表わす。) を表わす。) を表わし、

R^{2A}は(i) C 1～6 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 2～6 アルキニル基、

15 (ii) 1、2または3個のフェニル基、C 4～7 シクロアルキル基、あるいはC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基またはハロゲン原子から選ばれる1、2または3個の置換基で置換されたフェニル基によって置換されているC 1～6 アルキル基、C 2～6 アルケニル基またはC 2～6 アルキニル基、または

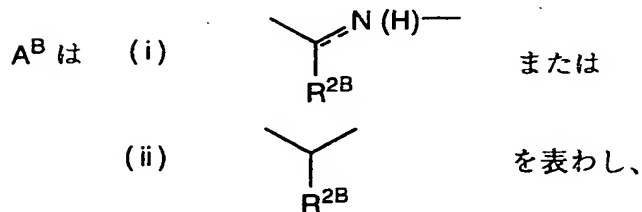
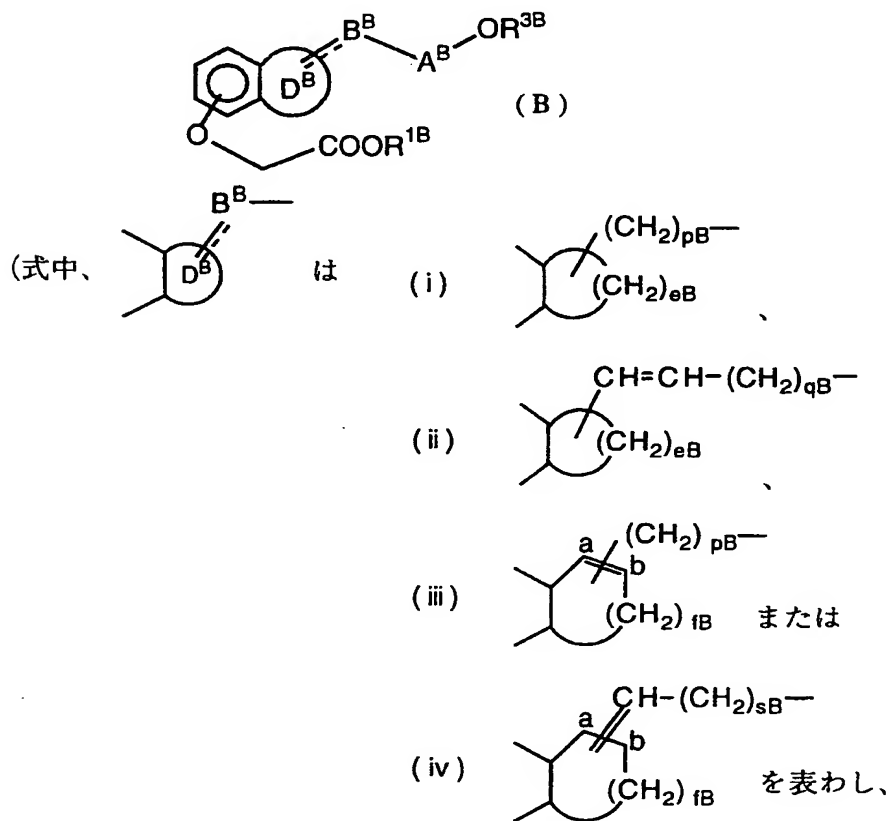
20 (iii) ナフチル基を表わし、



中、

は、単結合または二重結合を表わす。] で示される化合物またはそれらの非毒性塩が PGE₂ 拮抗または作動剤として有用である旨開示されている。

また、薬効は異なるが、ヨーロッパ公開 0 5 7 8 8 4 7 号 (対応日本出願: 特開平 6 - 2 5 0 7 4 号) 明細書には、一般式 (B)



R^{1B} は水素原子または C 1 ~ 4 のアルキル基を表わし、

R^{2B} は水素原子、C 1 ~ 6 のアルキル基またはフェニル基を表わし、

R^{3B} は(i) C 1 ~ 15 のアルキル基、

(ii) 1 個または 2 個のベンゼン環、C 4 ~ 7 のシクロアルカン環、

5 窒素原子 1 個を含む 4 ~ 7 員単環で置換されている C 1 ~ 8 のアルキル基、

(iii) C 10 ~ 15 の縮合 3 環を表わし、

e^B は 3 ~ 5 の整数を表わし、

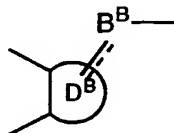
f^B は 1 ~ 3 の整数を表わし、

p^B は 0 または 1 ~ 4 の整数を表わし、

10 q^B は 0、1 または 2 を表わし、

s^B は 0 または 1 ~ 3 の整数を表わす。

ただし、

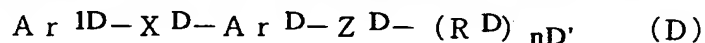


15 が(iii)または(iv)を表わす場合には、- (CH₂)_{p^B}-および=CH- (CH₂)_{s^B}-は環上の a または b の位置に結合するものとし、R^{3B} の環は、1 個から 3 個の C 1 ~ 4 のアルキル基、C 1 ~ 4 のアルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリハロメチル基で置換されていてもよいものとする。)

で示される化合物が、PGI₂ 受容体アゴニスト作用を有していることが

20 開示されている。

さらに、特開昭 6 1 - 2 6 7 5 3 2 号明細書には、一般式 (D)



(式中、Ar^{1D} は、窒素、硫黄、酸素異項環または芳香族環を表わし、

Ar^D は、フェニルまたは窒素、硫黄、酸素異項環を表わし、

25 Ar^D および Ar^{1D} は、水素、メチル、低級アルキル、アリール、アラ

ルキル、ハロゲン、水酸基、低級アルコキシ、 CF_3 、カルボキシ、アルキルカルボキシ、アリールカルボキシ、アルキルカルボアルコキシ、アルカノイル、ホルミル、オキソ、ニトリロ、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミン、カルボキシアミド、アリールオキシ、ニトロ、スルホニル、

5 スルホンアミド、チオ、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、またはオキシアリルカルボキシによって完全に置換または不完全に置換されているもよく、

X^{D} は、 $-\text{O}(\text{CHR}^{\text{1D}})_{\text{nD}}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_{\text{nD}}(\text{CHR}^{\text{1D}})_{\text{nD}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{1D}}(\text{CHR}^{\text{1D}})_{\text{nD}}$ —アルキレン（主鎖中は2つまでの炭素原子で、

10 全体として4つまでの炭素原子を有する。） $-\text{C}(\text{R}^{\text{1D}})=\text{C}(\text{R}^{\text{1D}})-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CHR}^{\text{1D}})_{\text{nD}}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{CO}-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-\text{S}-$ 、 $-\text{CONR}^{\text{1D}}-$ を表わし、

Z^{D} は、主鎖中は10までの炭素原子で、全体として12までの炭素原子および0~2つの二重結合を有するアルキレンを表わし、該アルキレンは、酸素、硫黄またはアミノ窒素原子を介して Ar^{D} に連結されているもよく、 nD' が2以上のときには R^{D} 置換基の1つは、アルキレン鎖 Z^{D} のオメガ炭素上のハロゲンであってもよく、

15 $\text{nD}'=1$ のときには、 R^{D} は、 $=\text{O}$ 、 OR^{3D} 、 SR^{3D} 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{2D}})_2$ 、

20 R^{1D} および $-\text{COR}^{\text{4D}}$ よりなる群から選択される Z^{D} の炭素原子の1つに連結されている置換基を表わし、

nD' が2以上のときには、 R^{D} の1つは前記の定義のとおりであり、その他の R^{D} は、 $=\text{O}$ 、 OR^{3D} 、 SR^{3D} 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{2D}})_2$ 、 $-\text{COR}^{\text{4D}}$ 、ラクトンおよびハロゲンよりなる群から選択される、 Z^{D} の炭素原子の

25 1つに連結されている置換基を表わし、

R^{1D} は、水素またはメチルを表わし、

R^{2D} は、水素、低級アルキル、アリール、アラルキルを表わし、

R 3D は、水素、低級アルキル、低級アルカノイル、アリール、アラルキルまたは置換アリール（ただし、置換基は、ハロゲン、低級アルキルまたは低級アルコキシである。）を表わし、

R 4D は、OR 2D または N (R 2D) ₂ を表わし、

5 n D は、0 または 1 を表わし、

n D' は、1～7 を表わし、

n D'' は、0、1 または 2 を表わす。）で示される化合物が、リボキシゲナーゼ阻害による抗炎症または抗アレルギー作用を有していることが開示されている。

10 またナフトール型の化合物として (E) 米国特許番号 4 3 2 7 0 2 2 号において、強心剤、抗菌剤として有用であること、(F) 特開昭 5 0 - 8 9 3 5 2 号において、鎮痛、消炎、解熱剤として有用であること、また (G) 米国特許番号 3 9 3 0 6 7 2 号において、コピー用紙関連の化合物の原料として有用であることが開示されている。

15

発明の開示

[発明の目的]

本発明者らは、新規な骨格を有する PGE₂ 拮抗剤または作動剤を見出すべく鋭意研究を重ねた結果、側鎖中にチオエーテル、スルフィニル、スルフォニル、エーテル、アミンを導入したナフチルオキシ酢酸誘導体（後記一般式 (I) の化合物）が PGE₂ 拮抗剤または作動剤として有用であること、とりわけ EP₃ 受容体に対し強力に結合することを見出し、本発明を完成した。

25 [従来技術との比較]

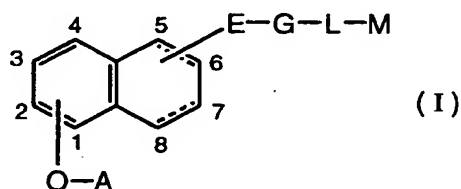
従来技術で述べた一般式 (A) で示される化合物は、基本構造としてその側鎖中に、-NR^{3A}SO₂-基または-SO₂NR^{3A}-基（基中、す

すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)を有していることを特徴として
 いるが、本発明化合物では、相当する部分がチオエーテル、スルフィニル、
 スルフォニル、エーテル、アミンであることを特徴としている。

- また一般式 (B) で示される化合物は、P G I₂ 受容体アゴニスト作用
 5 を有していること、また一般式 (D) で示される化合物は、抗炎症または
 抗アレルギー作用を有していること、また (E)、(F)、(G) の各特
 許明細書に記載されたナフトール型の化合物は、それぞれ (1) 強心剤お
 よび抗菌剤、(2) 鎮痛、消炎および解熱剤および (3) コピー用紙関連
 の化合物の原料として有用であることを特徴としているが、本発明化合物
 10 は、P G E₂ 拮抗または作動剤として有用であることを特徴としている。

すなわち、本発明は、

1) 一般式 (I)



[式中、Aは、

- 15 (i) 水素原子、
 (ii) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-COOR^1$ 基 (基中、 R^1 は水素原
 子または $C 1 \sim 4$ アルキル基を表わす。)、
 (iii) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-CONR^2R^3$ 基 (基中、 R^2 および
 20 R^3 は、それぞれ独立して水素原子または $C 1 \sim 4$ アルキル基を表わ
 す。)、
 (iv) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-OH$ 基、
 (v) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ -テトラゾリル基、または
 (vi) $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})-CN$ 基を表わし、
 Eは、

(i) 単結合、または

(ii) C 1～6 アルキレン基を表わし、

Gは、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^4-$ 基

(基中、

5 R^4 は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)を表わし、

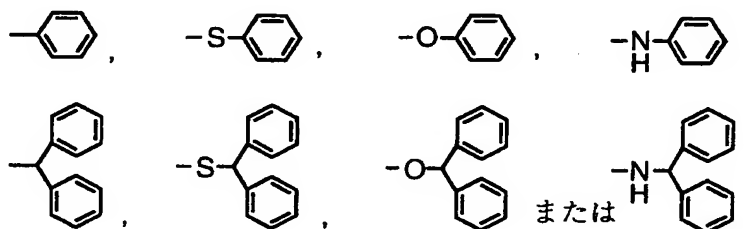
Lは、

(i) C 1～6 アルキレン基、

(ii) $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$ 基 (基中、 m は0または1～3の整数、 n は0または1～3の整数を表わす。)、または

10 (iii) $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ 基 (基中、 x は1～3の整数、 y は0または1～3の整数を表わす。)を表わし、

Mは、



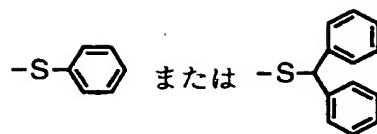
(M基中の各フェニル基は1～3個のC 1～4 アルキル基、C 1～4 アル
15 コキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)を表わし、



は単結合または二重結合を表わす。

ただし、

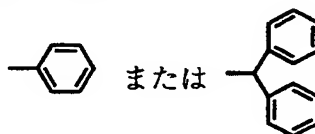
20 (1) Gが $-SO-$ または $-SO_2-$ 基の場合、Mは



(M基中の各フェニル基は1～3個のC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。) を表わさず、

5 (2) L 中のmが0の場合、Gは—SO—または—SO₂—基を表わし、

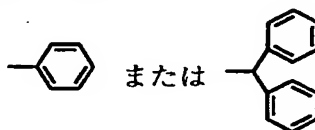
(3) L 中のnが0の場合、Mは



(M基中の各フェニル基は1～3個のC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。) を表わし、

10

(4) L 中のyが0の場合、Mは



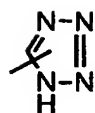
(M基中の各フェニル基は1～3個のC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。) を表わし、

15

(5) A が水素原子の場合、Lは—(CH₂)_m—CH=CH—(CH₂)_n—基(基中、mおよびnは前記と同じ意味を表わす。)、または—(CH₂)_x—CH(OH)—(CH₂)_y—基(基中、xおよびyは前記と同じ意味を表わす。) を表わし、

20

(6) A 中のテトラゾリル基は



を表わす。]

で示されるナフチルオキシ酢酸誘導体およびその非毒性塩または酸付加塩またはそれらの水和物、

- 2) Aが—(C 1～4 アルキレン)—COOR¹基(基中、R¹は、前記1と同じ意味を表わす。)である前記1記載の化合物、
- 3) Aが—(C 1～4 アルキレン)—CONR²R³基(基中、R²およびR³は、前記1と同じ意味を表わす。)、—(C 1～4 アルキレン)—OH基、—(C 1～4 アルキレン)—テトラゾリル基または—(C 1～4 アルキレン)—CN基である前記1記載の化合物、
- 4) Aが水素である前記1記載の化合物、
- 5) Lが—(CH₂)_m—CH=CH—(CH₂)_n—基(基中、mおよびnは前記1と同じ意味を表わす。)または—(CH₂)_x—CH(OH)—(CH₂)_y—基(基中、xおよびyは前記1と同じ意味を表わす。)である前記1ないし4のいずれかに記載の化合物、
- 6) Gが—S—、—SO—または—SO₂—である前記5記載の化合物、
- 7) Gが—O—である前記5記載の化合物、
- 8) Gが—NR⁴—基(基中、R⁴は前記1と同じ意味を表わす。)である前記5記載の化合物、
- 9) 化合物が
- (1) 1—[2—(5—ヒドロキシ—1—ナフチル)エチルチオ]—3—フェノキシ—2RS—プロパノール、
- (2) 1—[2—(5—ヒドロキシ—1—ナフチル)エチルスルフィニル]—3—フェノキシ—2RS—プロパノール、
- (3) 1—[2—(5—ヒドロキシ—1—ナフチル)エチルスルフォニル]—3—フェノキシ—2RS—プロパノール、

- (4) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - フェノキシ - 2 R - プロパノール、
- (5) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - フェノキシ - 2 S - プロパノール、
- 5 (6) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルチオ - 3 - フェノキシ - 2 R S - プロパノール、
- (7) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルスルフィニル - 3 - フェノキシ - 2 R S - プロパノール、
- (8) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルスルフォニル - 3 -
- 10 フェノキシ - 2 R S - プロパノール、
- (9) 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルチオ] - 1 - フェニル - 1 R S - エタノール、
- (10) 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルスルフィニル] - 1 - フェニル - 1 R S - エタノール、
- 15 (11) 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルスルフォニル] - 1 - フェニル - 1 R S - エタノール、
- (12) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チオ - 3 - フェノキシ - 2 R S - プロパノール、
- (13) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) スルフィニル - 3 - フェノ
- 20 キシ - 2 R S - プロパノール、
- (14) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) スルフォニル - 3 - フェノキシ - 2 R S - プロパノール、
- (15) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 R S - プロパノール、
- 25 (16) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - メチルフェノキシ) - 2 R S - プロパノール、
- (17) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 -

- (4-メトキシフェノキシ) - 2 RS - プロパノール、
- (18) 1 - [2 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] - 3 -
ジフェニルメトキシ - 2 RS - プロパノール、
- (19) 1 - [2 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] - 3 -
5 [1-フェニル-1-(4-クロロフェニル) メトキシ] - 2 RS - プロ
パノール、
- (20) 1 - [2 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] - 3 -
フェニルチオ - 2 RS - プロパノール、
- (21) 1 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) メチルチオ - 3 - ジフェニ
10 ルメトキシ - 2 RS - プロパノール、
- (22) 1 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) メチルチオ - 3 - [1-フ
ェニル-1-(4-クロロフェニル) メトキシ] - 2 RS - プロパノール、
- (23) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
チオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、
- 15 (24) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
スルフィニル) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、
- (25) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
スルフォニル) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、
- (26) 2 - {5 - [2 - (2 R - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチ
20 オ) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、
- (27) 2 - {5 - [2 - (2 S - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチ
オ) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、
- (28) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- 25 (29) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフ
イニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (30) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフ

- オニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (31) 2- [5- [3- (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ) プロピル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (32) 2- [5- [3- (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルスル
- 5 フィニル) プロピル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (33) 2- [5- [3- (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルスル
- フォニル) プロピル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (34) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
- 1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- 10 (35) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスル
- フィニル) -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (36) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスル
- フォニル) -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (37) 2- [5- (3-スチリルスルフォニルプロピル) -1-ナフチル
- 15 オキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (38) 2- [5- (3-スチリルスルフィニルプロピル) -1-ナフチル
- オキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (39) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-クロロフェノ
- キシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエ
- 20 テル、
- (40) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-メチルフェノ
- キシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエ
- テル、
- (41) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-メトキシフェ
- 25 ノキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエ
- ステル、
- (42) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシ

- プロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (43) 2 - {5 - [2 - (2 RS-ヒドロキシ-3 - (1-フェニル-1 - (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- 5 (44) 2 - {5 - [2 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェニルチオプロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (45) 2 - [5 - (2 RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシプロピルチオ) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (46) 2 - {5 - [2 RS-ヒドロキシ-3 - (1-フェニル-1 - (4
- 10 -クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ] メチル-1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (47) 2 - {5 - [2 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (48) 2 - {5 - [2 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
- 15 スルフィニル) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (49) 2 - {5 - [2 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
- スルフォニル) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (50) 2 - {5 - [2 - (2 R-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- 20 (51) 2 - {5 - [2 - (2 S-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (52) 2 - [5 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸、
- (53) 2 - [5 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスル
- 25 フィニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸、
- (54) 2 - [5 - (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスル
- フォニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸、

- (55) 2 - {5 - [3 - (2 RS - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルチオ) プロピル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸、
- (56) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- 5 (57) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフィニル) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (58) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフォニル) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (59) 2 - [5 - (3 - スチリルスルフィニルプロピル) - 1 - ナフチル
- 10 オキシ] 酢酸、
- (60) 2 - [5 - (3 - スチリルスルフォニルプロピル) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (61) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸、
- 15 (62) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸、
- (63) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸、
- (64) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシ
- 20 プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸、
- (65) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェニルチオプロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸、
- (66) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシプロピルチオ) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- 25 (67) 1 - シアノメトキシ - 5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エチル] ナフタレン、
- (68) 1 - シアノメトキシ - 5 - {2 - [2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4

- ークロロフェノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフタレン、
- (69) 1-シアノメトキシ-5- {2- [2 RS-ヒドロキシ-3- (4-メチルフェノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフタレン、
- (70) 1-シアノメトキシ-5- {2- [2 RS-ヒドロキシ-3- (4-メトキシフェノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフタレン、
- 5 (71) 1-シアノメトキシ-5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシプロピルチオ) エチル] ナフタレン、
- (72) 1-シアノメトキシ-5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェニルチオプロピルチオ) エチル] ナフタレン、
- 10 (73) 1-シアノメトキシ-5- [(2 RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシ) プロピルチオメチル] ナフタレン、
- (74) 2- {5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3- (1-フェニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ| エタノール、
- 15 (75) 2- {5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェニルアミノプロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ| エタノール、
- (76) 1- (テトラゾル-5-イルメトキシ) -5- {2- [2 RS-ヒドロキシ-3- (4-メトキシフェノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフタレン、
- 20 (77) N-メチル- {5- [2 RS-ヒドロキシ-3- (1-フェニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ] メチル-1-ナフチルオキシ| 酢酸アミド、
- (78) 1- {2- [5-ヒドロキシ-1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)] エチルチオ| -3-フェノキシ-2 RS-プロパノール、
- 25 (79) 2- {5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] -1- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルオキシ) | 酢酸・メチルエステル、

- (80) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフチルオキシ)} 酢酸または
- 5 (81) 1 - シアノメトキシ - 5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレンである前記 6 記載の化合物、
- 10) 化合物が
- (1) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エトキシ] - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- 10 (2) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロポキシ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステルまたは
- (3) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロポキシ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸
- である前記 7 記載の化合物、
- 15 11) 化合物が
- (1) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルアミノ] - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノールまたは
- (2) 2 - {5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルアミノ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸
- 20 である前記 8 記載の化合物、
- 12) 前記 1 に記載の一般式 (I) で示されるナフチルオキシ酢酸誘導体、その非毒性塩、酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物、および
- 13) 前記 1 に記載の一般式 (I) で示されるナフチルオキシ酢酸誘導体、その非毒性塩、酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物 (プロスタグランジン E₂ 拮抗剤または作動剤) を提供するものである。
- 25

発明の詳細な説明

一般式 (I) 中、R¹、R²、R³ および R⁴ によって表わされる C¹ ~ 4 アルキル基、または M 中の、フェニル基の置換基としての C¹ ~ 4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体基を意味する。

一般式 (I) 中、A 中の C¹ ~ 4 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンおよびこれらの異性体基を意味する。

一般式 (I) 中、E および L が表わす C¹ ~ 6 アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびこれらの異性体基を意味する。

一般式 (I) 中、M 中の C¹ ~ 4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの異性体基を意味する。

一般式 (I) 中、M 中のハロゲン原子とは、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を意味する。

一般式 (I) 中、-O-A で表わされる側鎖の結合位置は 1 ~ 4 位のどこでもよいが、好ましくは 1 位である。

一般式 (I) 中、-E-G-L-M で表わされる側鎖の位置は 5 ~ 8 位のどこでもよいが、好ましくは 5 位もしくは 6 位である。

本発明化合物においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルキレン基およびアルケニレン基には直鎖のもの、分枝鎖のものが含まれ、アルケニレン基中の二重結合は、E、Z および E/Z 混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。またスルフィニル基の存在により生ずる異性体も含まれる。

[塩]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変

- 換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げられる。

10 [酸付加塩]

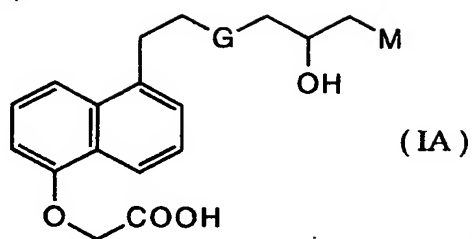
- 一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフロオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

20 [好ましい化合物]

- 一般式（I）で示される本発明化合物中、好ましいものは、
 L が $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$ （ m, n は前記と同じ意味を表わす。）または、 $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ （ x, y は前記と同じ意味を表わす。）を表わす化合物、より好ましくは
25 L が $-CH=CH-$ または $-(CH_2)-CH(OH)-CH_2-$ を表わす化合物である。

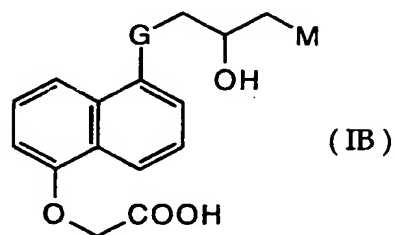
具体的には、以下に示す化合物群が挙げられる。

一般式(IA)



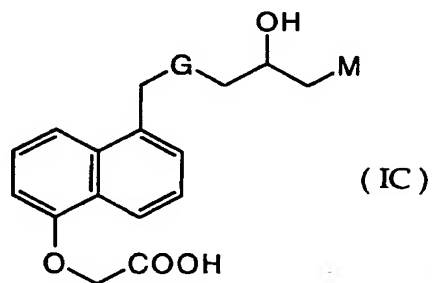
で示される化合物、

一般式(IB)



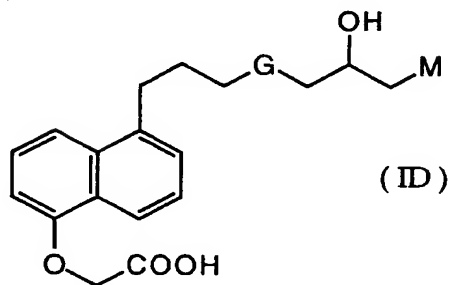
で示される化合物、

5 一般式(IC)



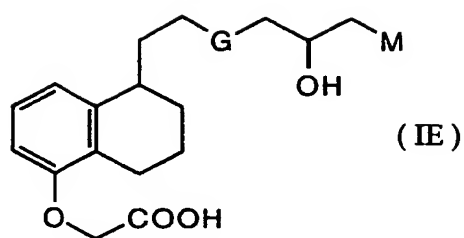
で示される化合物、

一般式(ID)



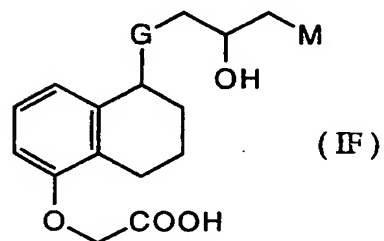
で示される化合物、

一般式(IE)



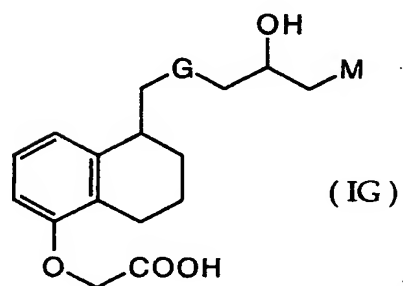
で示される化合物、

一般式(IF)



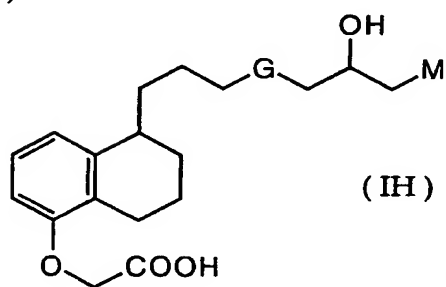
で示される化合物、

一般式(IG)



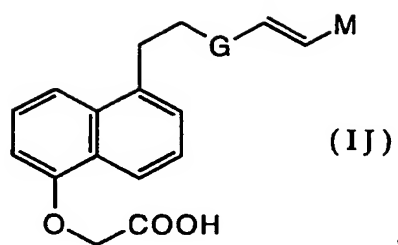
で示される化合物、

一般式(IH)



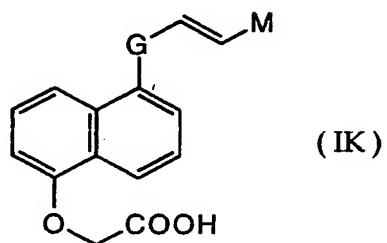
で示される化合物、

一般式(IJ)



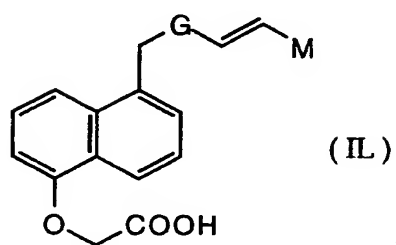
で示される化合物、

一般式(IK)



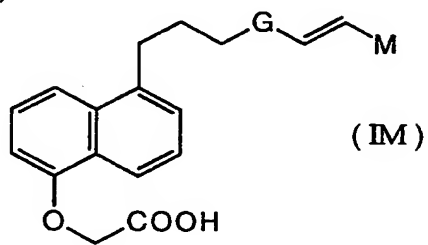
で示される化合物、

一般式(IL)



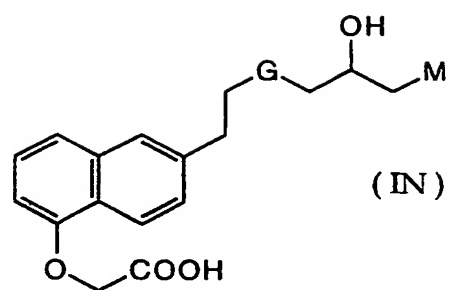
で示される化合物、

一般式(IM)



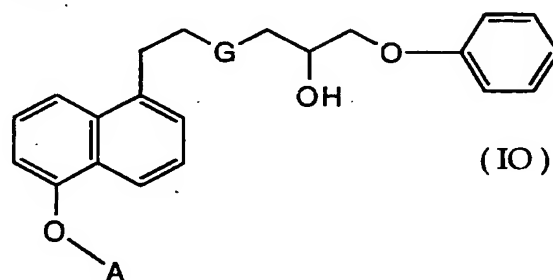
で示される化合物、

一般式(IN)



で示される化合物、および

一般式(10)



で示される化合物。

一般式(1A)、(1B)、(1C)、(1D)、(1E)、(1F)、(1G)、(1H)、(1J)、(1K)、(1L)、

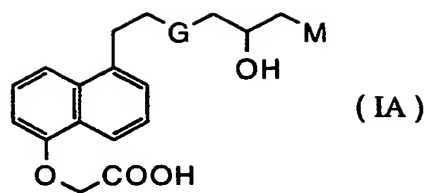
5 (1M)、(1N)および(10)中の、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

特に好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物、および以下に示す化合物が挙げられる。

10

15

表 1




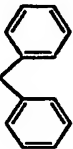
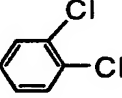







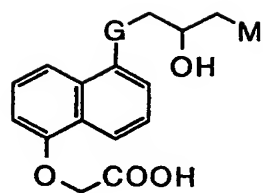
No.	G	M
1	-S-	-O-  -CF ₃
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O-  -Me
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O-  -OMe
10	-NH-	-S- 

表 2



(IB)


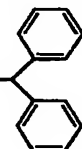
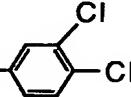


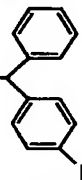

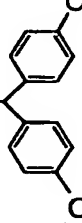


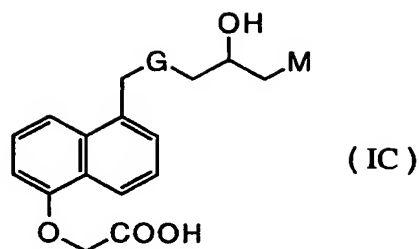
No.	G	M
1	-S-	-O-  -CF ₃
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O-  -Me
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O-  -OMe
10	-NH-	-S- 

表 3




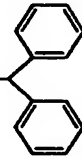
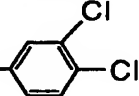


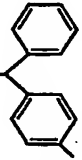
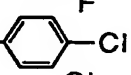
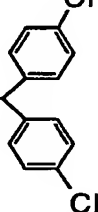


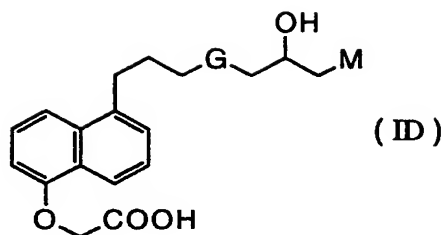
No.	G	M
1	-S-	-O-  -CF ₃
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O-  -Me
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O-  -OMe
10	-NH-	-S- 

表 4



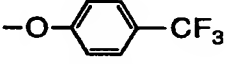
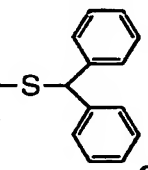
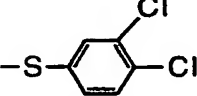
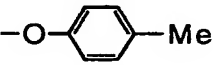

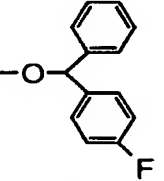
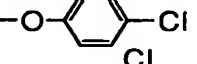
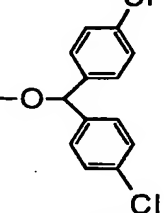
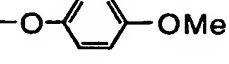
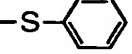
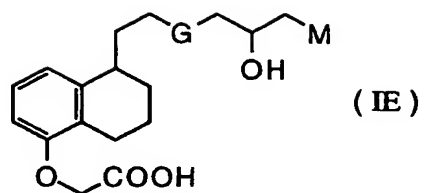
No.	G	M
1	-S-	-O- 
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O- 
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O- 
10	-NH-	-S- 

表 5



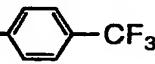
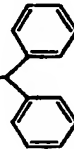
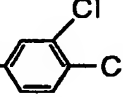
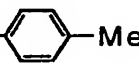
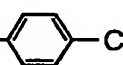
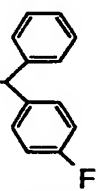
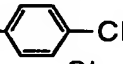
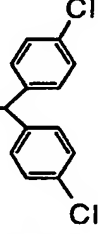
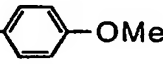

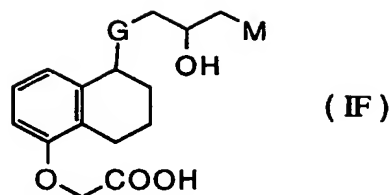
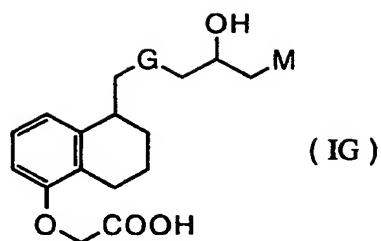
No.	G	M
1	-S-	-O- 
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O- 
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O- 
10	-NH-	-S- 

表 6



No.	G	M
1	-S-	-O--CF ₃
2	-S-	-S-
3	-S-	-S-
4	-SO-	-O--Me
5	-SO-	-O--Cl
6	-SO-	-O-
7	-SO ₂ -	-O--Cl
8	-SO ₂ -	-O-
9	-SO ₂ -	-O--OMe
10	-NH-	-S-

表 7




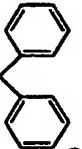



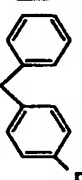

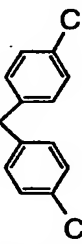


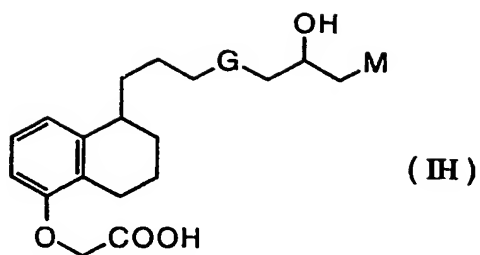
No.	G	M
1	-S-	-O-  -CF ₃
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O-  -Me
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O-  -OMe
10	-NH-	-S- 

表 8




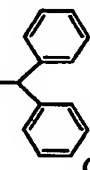



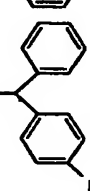

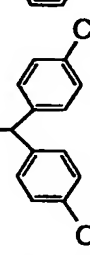


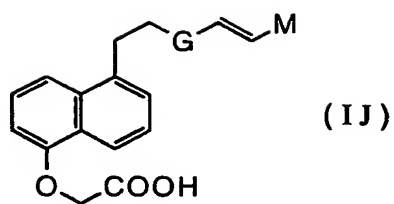
No.	G	M
1	-S-	-O-  -CF ₃
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O-  -Me
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O- 
10	-NH-	-S- 

表 9



No.	G	M
1	-SO-	
2	-SO-	
3	-SO ₂ -	
4	-SO-	
5	-SO-	
6	-SO-	
7	-SO ₂ -	
8	-SO ₂ -	
9	-SO ₂ -	
10	-SO-	

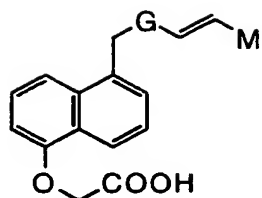
表 10



(IK)

No.	G	M
1	-SO-	
2	-SO-	
3	-SO ₂ -	
4	-SO-	
5	-SO-	
6	-SO-	
7	-SO ₂ -	
8	-SO ₂ -	
9	-SO ₂ -	
10	-SO-	

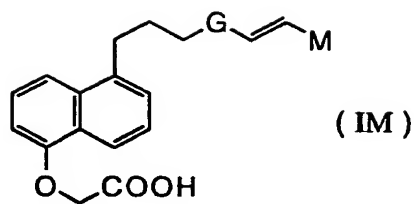
表 1 1



(II)

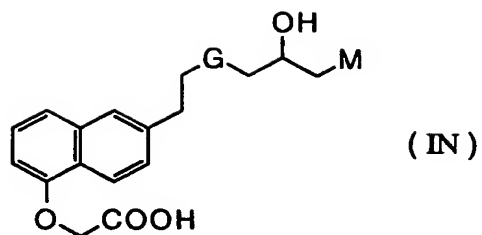
No.	G	M
1	$-\text{SO}-$	
2	$-\text{SO}-$	
3	$-\text{SO}_2-$	
4	$-\text{SO}-$	
5	$-\text{SO}-$	
6	$-\text{SO}-$	
7	$-\text{SO}_2-$	
8	$-\text{SO}_2-$	
9	$-\text{SO}_2-$	
10	$-\text{SO}-$	

表 1 2



No.	G	M
1	-SO-	
2	-SO-	
3	-SO ₂ -	
4	-SO-	
5	-SO-	
6	-SO-	
7	-SO ₂ -	
8	-SO ₂ -	
9	-SO ₂ -	
10	-SO-	

表 13




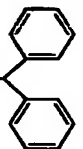



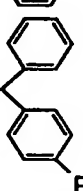

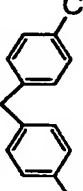


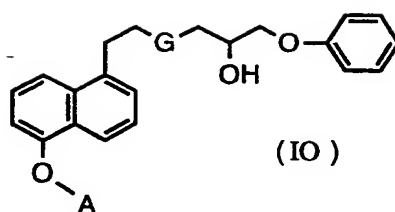
No.	G	M
1	-S-	-O-  -CF ₃
2	-S-	-S- 
3	-S-	-S- 
4	-SO-	-O-  -Me
5	-SO-	-O- 
6	-SO-	-O- 
7	-SO ₂ -	-O- 
8	-SO ₂ -	-O- 
9	-SO ₂ -	-O- 
10	-NH-	-S- 

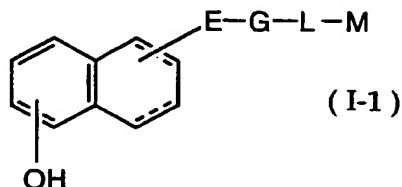
表 1 4



No.	G	A
1	-S-	
2	-S-	
3	-S-	
4	-SO-	
5	-SO-	
6	-SO-	
7	-SO2-	
8	-SO2-	
9	-SO2-	
10	-NH-	
11	-S-	

[本発明化合物の製造方法]

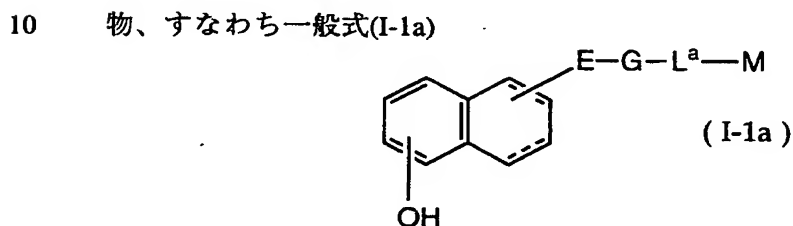
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、一般式(I-1)



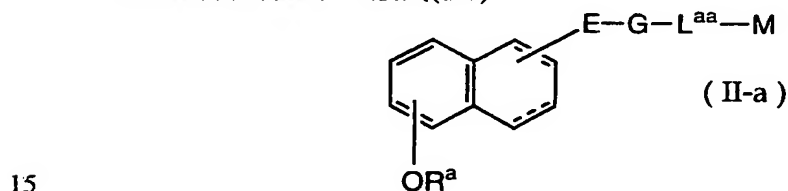
5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される本発明化合物は、以下の (a) ~ (b) の方法によって製造することができる。

(a) 一般式(I-1)で示される本発明化合物の内、Lが $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ またはC 1~6 アルキレン基で表わされる化合物、すなわち一般式(I-1a)



(式中、L^aは $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ またはC 1~6 アルキレン基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式(II-a)



(式中、L^{aa}は $-(CH_2)_x-CH(OR^{aa})-(CH_2)_y-$ 基 (基中、R^{aa}は酸性条件下で脱保護可能な保護基を表わす。例えば、テトラヒドロピラニル基等が挙げられる。) またはC 1~6 アルキレン基を表わし、R^aは酸性条件下もしくはアルカリ性条件下で脱保護可能な保護基を表わ

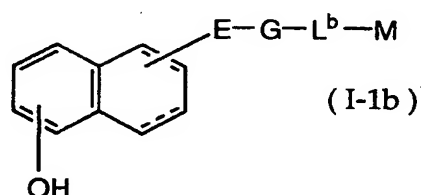
す。例えば、メトキシメチル基もしくはエチルカルボネート基等が挙げられる。他の記号は前記と同じ意味を表わす。また、一般式(I-1a)中のGもしくはM基中の窒素原子がフリーのNH基を表わす場合、一般式(II-a)中のNH基は一般的に知られている保護基（例えば、ベンジルオキシカルボニル(c b z)基、t-ブトキシカルボニル(b o c)基またはトリフルオロアセチル(-C O C F₃)基等)で保護されているものとする。)で示される化合物の水酸基の脱保護を酸性条件下で行うか、または酸性条件下およびアルカリ性条件下での脱保護を二回続けて行い(いずれの反応が先でもよい。)、必要ならばNH保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

この反応は公知の方法により行われる。例えば、酸性条件下の水酸基の脱保護は水と混和しうる有機溶媒(メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン(T H F)等)中、有機酸(酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等)または無機酸(塩酸、臭化水素酸等)を用いて0~90℃の温度で行われる。アルカリ性条件下の水酸基の脱保護は、有機溶媒(メタノール、エタノール、ジメトキシエタンまたはこれらの混合溶媒等)中、アルカリ金属の水酸化物(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物(水酸化カルシウム等)または炭酸塩(炭酸カリウム等)の水溶液を用いて0~50℃の温度で行われる。

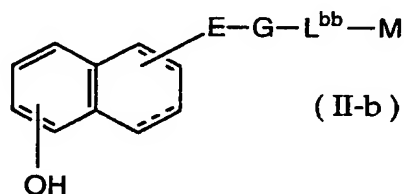
NH基の脱保護は、例えばc b z基の除去は、水素雰囲気下、有機溶媒(メタノール、エタノール、T H F等)中、触媒(パラジウム(P d)-炭素、P d、ニッケル等)を用いて、0~50℃の温度で行われ、b o c基の除去は水と混和しうる有機溶媒(メタノール、エタノール、T H F等)中、有機酸(酢酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等)または無機酸(塩酸、臭化水素酸等)を用いて0~90℃の温度で行われる。

5 $-\text{COCF}_3$ 基の除去は、例えば水と混和しうる有機溶媒（メタノール、エタノール、THF、ジメトキシエタンまたはこれらの混合溶媒等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸カリウム等）の水溶液を用いて、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度で行われる。

(b) 一般式(I-1)で示される本発明化合物のうち、 L が $-(\text{CH}_2)_m - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_n -$ で表わされる化合物、すなわち一般式(I-1b)



10 (式中、 L^b は $-(\text{CH}_2)_m - \text{CH}=\text{CH} - (\text{CH}_2)_n -$ を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II-b)



15 (式中、 L^{bb} は $-(\text{CH}_2)_m - \text{CH}_2\text{CH}(\text{OR}^b) - (\text{CH}_2)_n -$ 基 (基中、 R^b は一般的に知られている脱離基（例えば、メシル基、トシル基等）を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。また、一般式(I-1b)中の G もしくは M 基中の窒素原子がフリーの NH 基を表わす場合、一般式(II-b)中の NH 基は一般的に知られている保護基（例えば、 cbz 基、 boc 基または $-\text{COCF}_3$ 基等）で保護されているものとする。)の脱離基を脱離させ、必要ならば NH 保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

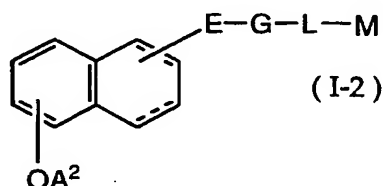
20

この反応は、例えば有機溶媒（メタノール、エタノール等）中、塩基

(水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン等)を加えて0～100℃の温度で行われる。NH保護基の除去反応は前記した方法と同様に行われる。

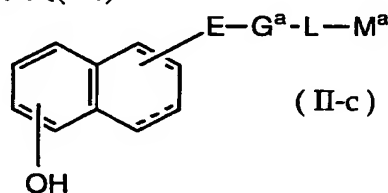
一般式(I)で示される本発明化合物のうち、一般式(I-2)

5



(式中、A²はAと同じ意味を表わすが、水素原子は表わさないものとする。)で示される本発明化合物は、一般式(I-1)のGもしくはM基中の窒素原子がフリーのNH基を表わす場合、NH基は一般的に知られている保護基(例えば、cbz基、boc基または-COCF₃基等)で保護されているもの、すなわち一般式(II-c)

10



(式中、G^aおよびM^aはそれぞれGおよびMと同じ意味を表わす。ただし、一般式(I-2)中のGもしくはM基中の窒素原子がフリーのNH基を表わす場合、NH基は一般に知られている保護基(例えば、cbz基、boc基または-COCF₃基等)で保護されているものとする。他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

15

で示される化合物と一般式(III)



20

(式中、X²はハロゲン原子を表わし、A^{2a}は

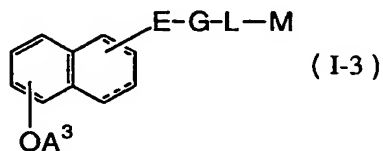
(i) -(C₁～4アルキレン)-COOR^{1a}で示される基(基中、R^{1a}はC₁～4アルキル基を表わす。)、

- (ii) $-(C1\sim4\text{アルキレン})-OR^5$ で示される基 (基中、 R^5 はテトラヒドロピラニル基を表わす。)、
- (iii) $-(C1\sim4\text{アルキレン})-CONR^2R^3$ で示される基、
- (iv) $-(C1\sim4\text{アルキレン})$ -テトラゾリルで示される基、または
- 5 (v) $-(C1\sim4\text{アルキレン})-CN$ で示される基
- を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、 A^{2a} 基中の窒素原子がフリーのNH基を表わす場合、NH基は一般に知られている保護基 (例えば、 $c b z$ 基、 $b o c$ 基または $-COCF_3$ 基等) で保護されているものとする。) で示される化合物を反応させ、必要によりアルカリ条件下での加水分解反応に付すかまたは保護基を除去することにより製造することができる。
- 10

上記のO-アルキル化反応は公知であり、例えば水と混和する有機溶媒 (アセトン、THF、塩化メチレン等) 中、塩基 (炭酸カリウム等) の存在下 $0\sim50^\circ\text{C}$ の温度で行われる。

- 15 アルカリ条件下での加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (メタノール、エタノール、ジメトキシエタンまたはこれらの混合溶媒等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸カリウム等) の水溶液を用いて、 $0\sim50^\circ\text{C}$ の温度で行われる。
- 20 保護基の除去は前記した方法と同様に行われる。

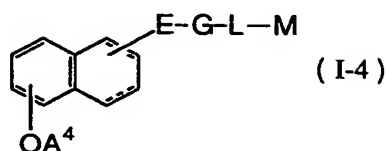
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、 A が $-(C1\sim4\text{アルキレン})$ -テトラゾル-5-イルで示される基を表わす化合物、すなわち、一般式(I-3)



- 25 (式中、 A^3 は、 $-(C1\sim4\text{アルキレン})$ -テトラゾル-5-イル基を

表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

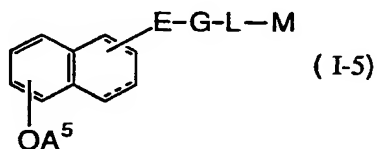
で示される本発明化合物は、一般式(I-4)



- 5 (式中、A⁴は—(C₁~4アルキレン)—CN基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物とアジドを反応させて製造することもできる。

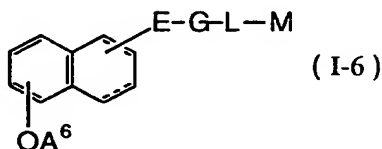
上記のシアノ基とアジドを反応させてテトラゾルー5—イル基に変換する反応は公知であり、例えば無水条件下、アジド(アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化カリウム等)を用いて、弱酸(塩化ピリジン、塩化アンモニウム、ジメチルアニリン塩化水素等)の存在下、不活性有機溶媒(DMF、N—メチルピロリドン等)中、加熱して行なわれる。

- 10 一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Aが—(C₁~4アルキレン)—CONR²R³で示される基を表わす化合物、すなわち、
15 一般式(I-5)

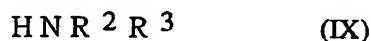


(式中、R⁵は、—(C₁~4アルキレン)—CONR²R³基(R²およびR³は、前記と同じ意味を表わす。))を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される本発明化合物は、一般式(I-6)

20



(式中、 A^6 は $-(C_1 \sim 4 \text{ アルキレン})-COOR^{1a}$ 基 (R^{1a} は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式

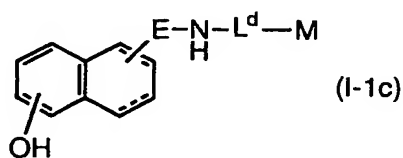


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応させて製造することもできる。

上記のアミド化反応は、公知であり、例えば、不活性有機溶媒 (ベンゼン、トルエン、塩化メチレン等) 中、または溶媒を用いないで、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン等) の存在下、 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ の温度で行なわれるか、または有機溶媒 (塩化メチレン、THF等) 中、適当な縮合剤 (2-クロロ-N-メチルピリジニウム・ヨウダイド等) の存在下または非存在下で適当な塩基と $0 \sim 40^\circ\text{C}$ の温度で反応させることで行なわれる。

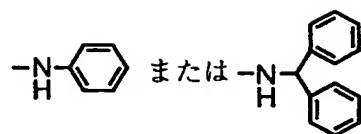
- 10 一般式(II-a)および(II-b)で示される化合物は公知の反応を用いることにより製造することができる。例えば、後述する反応工程式 (1)、(2)、(3)、(4) で示される方法、および実施例に記載した方法により製造することができる。

一般式(I-1)で示される化合物のうち、Gが $-NH-$ 基を表わし、Lが $-CH_2-CH(OH)-(CH_2)_y-$ で示される基を表わす化合物、すなわち



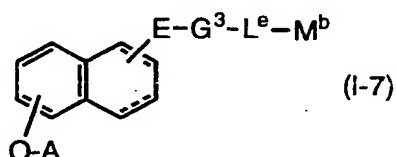
- 20 (式中、 L^d は、 $-CH_2-CH(OH)-(CH_2)_y-$ (y は前記と同じ意味を表わす。)を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、後述する反応工程式 (5) で示される方法および実施例に記載した方法により製造することもできる。

- 25 一般式 (I) で示される化合物のうち、Mが式

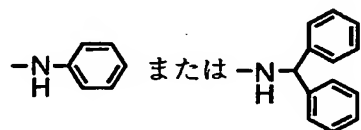


(式中、各フェニル基は、前記に示した置換基で置換されてもよい。) で示される基を表わし、 L が $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ で示される基を表わす化合物、すなわち

5



(式中、 M^b は、式



(式中、各フェニル基は、前記に示した置換基で置換されてもよい。) で示される基を表わし、 L^e は、 $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ (x および y は前記と同じ意味を表わす。) を表わし、 G^3 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^4-$ 基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、後述する反応工程式 (6) で示される方法および実施例に記載した方法により製造することも

15

反応工程式 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6) 中の記号は以下の意味を表わすか、または前記と同じ意味を表わす。

Et は、エチル基を表わし、

Ac は、アセチル基を表わし、

20 iPr は、イソプロピル基を表わし、

Ph は、フェニル基を表わし、

- MOMは、メトキシメチル基を表わし、
9-BBNは、9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナンを表わし、
LAHは、リチウムアルミニウムヒドリドを表わし、
TsClはトシルクロリドを表わし、
5 AcSKは、カリウムチオアセテートを表わし、
mCPBAは過クロロ安息香酸を表わし、
cbzは、ベンジルオキシカルボニル基を表わし、
L^cは、L^{aa}基、L^{bb}基、またはC1～6アルキレン基を表わし、
E^cはC1～6アルキレン基を表わし、
10 G¹は-O-基、-S-基、-SO-基、または-SO₂-基を表わし、
G²は、-NR⁴-基を表わし、
Bu₄NBrは、テトラブチル臭化アンモニウムを表わし、
Pyは、ピリジンを表わし、
R^dは、1) G³が-S-であるときはアセチル基または水素原子を表わし、
15 し、2) G³が-O-および-NR^{4a}- (R^{4a}はC1～4アルキル基を表わす。) であるときは水素原子を表わし、3) G³が-NH-であるときは、前記したようなアミノ基の保護基を表わし、
Zは、前記したようなアミノ基の保護基を表わし、
Ph^aは、1～3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロ
20 ゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいフェニル基を表わす。

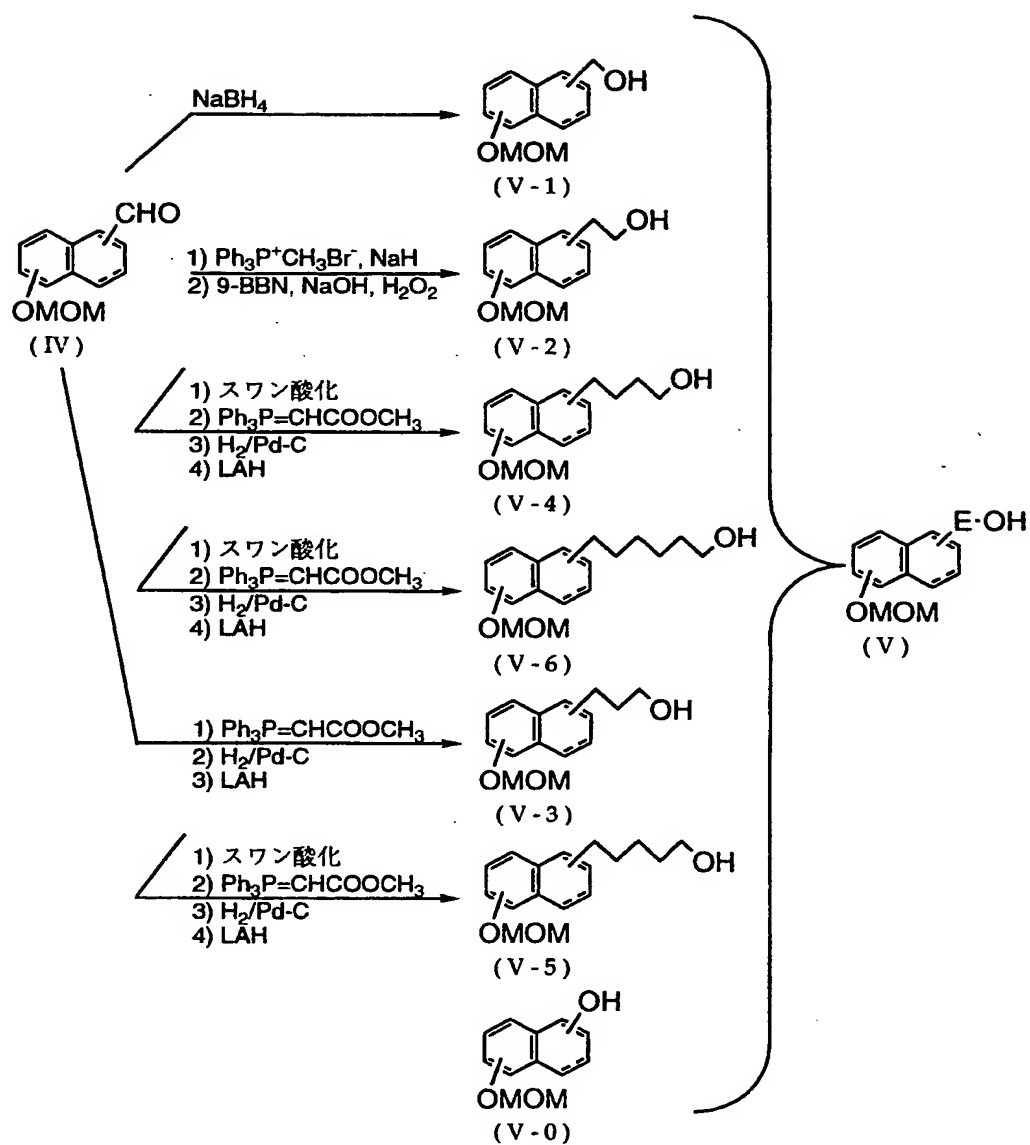
一般式(II-a)で示される化合物は一般式(VII)で示される化合物の一部の化合物群である。

- 一般式(II-b)で示される化合物は一般式(VIII)で示される化合物の一部の
25 化合物群である。出発物質として用いた一般式(IV)、(V-0)、(VI)で示される化合物は公知の方法により製造することができる。例えば本明細書中の実施例記載の方法により製造することができる。

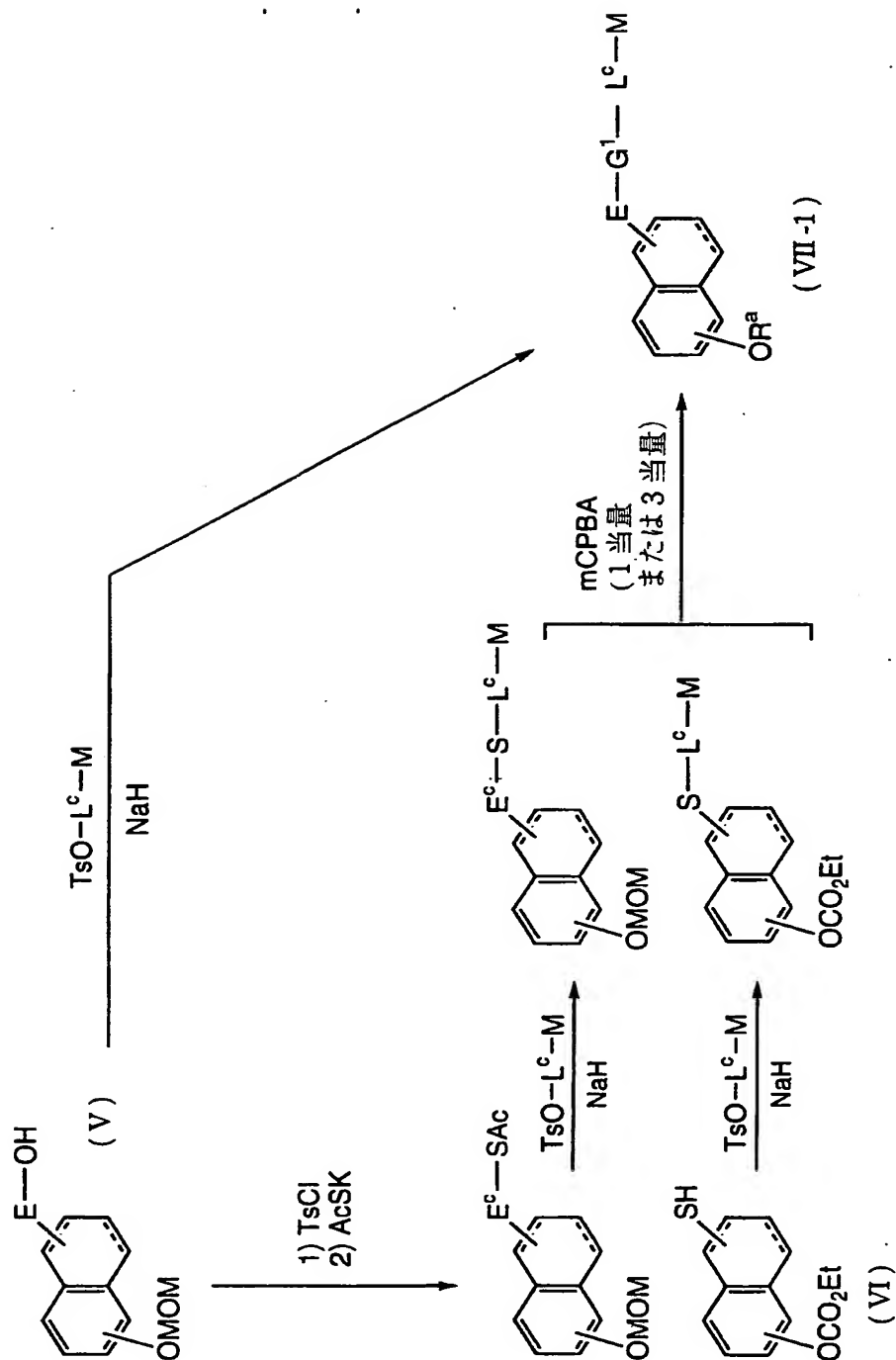
- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができろ。前製は各反応毎に行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。
- 5

本発明におけるその他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

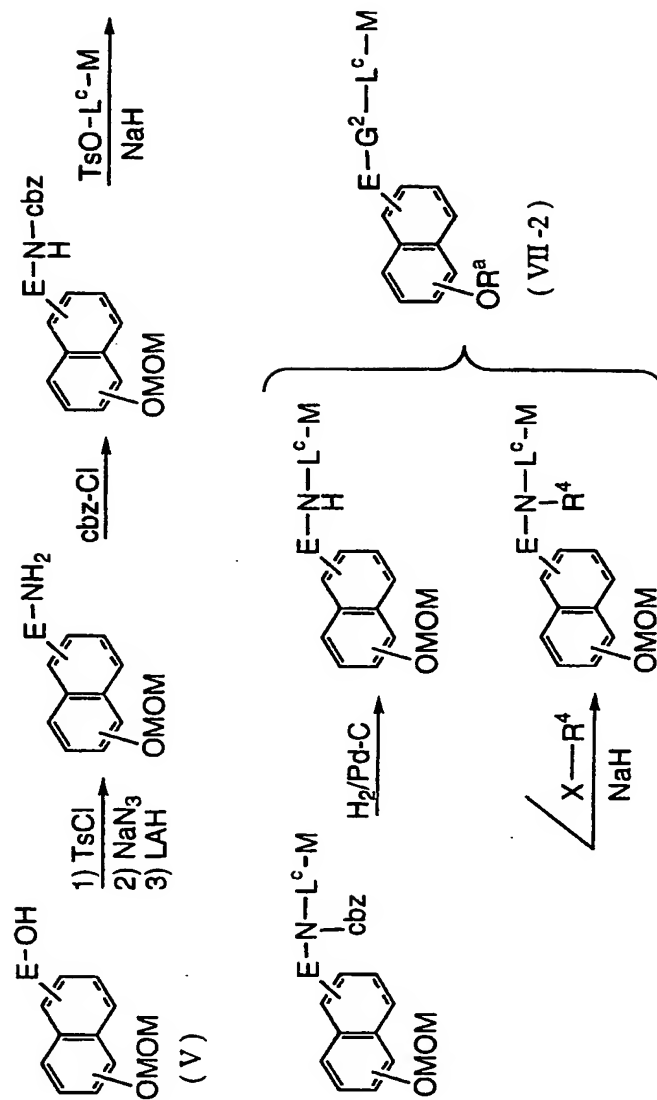
反応工程式 1



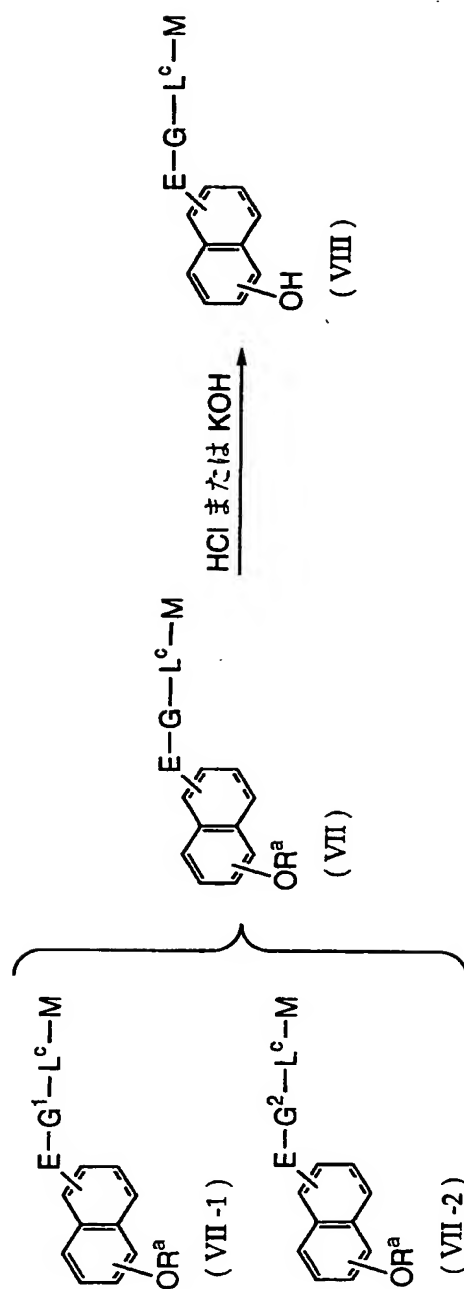
反応工程式 2



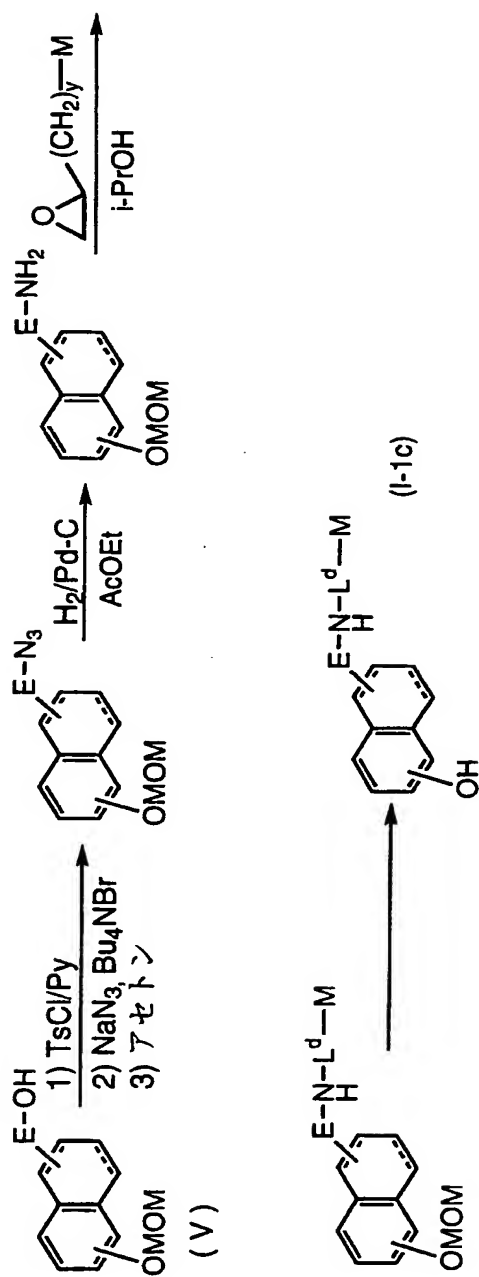
反应工程式 3



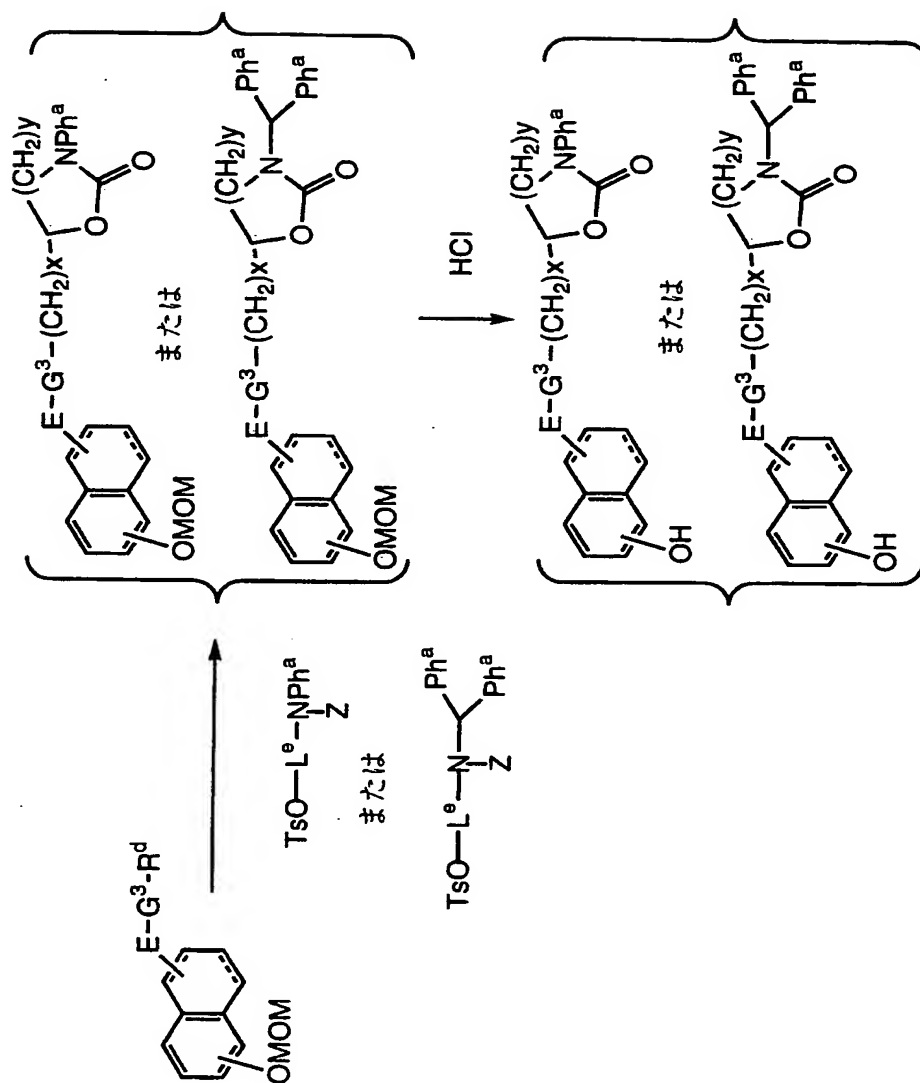
反応工程式 4



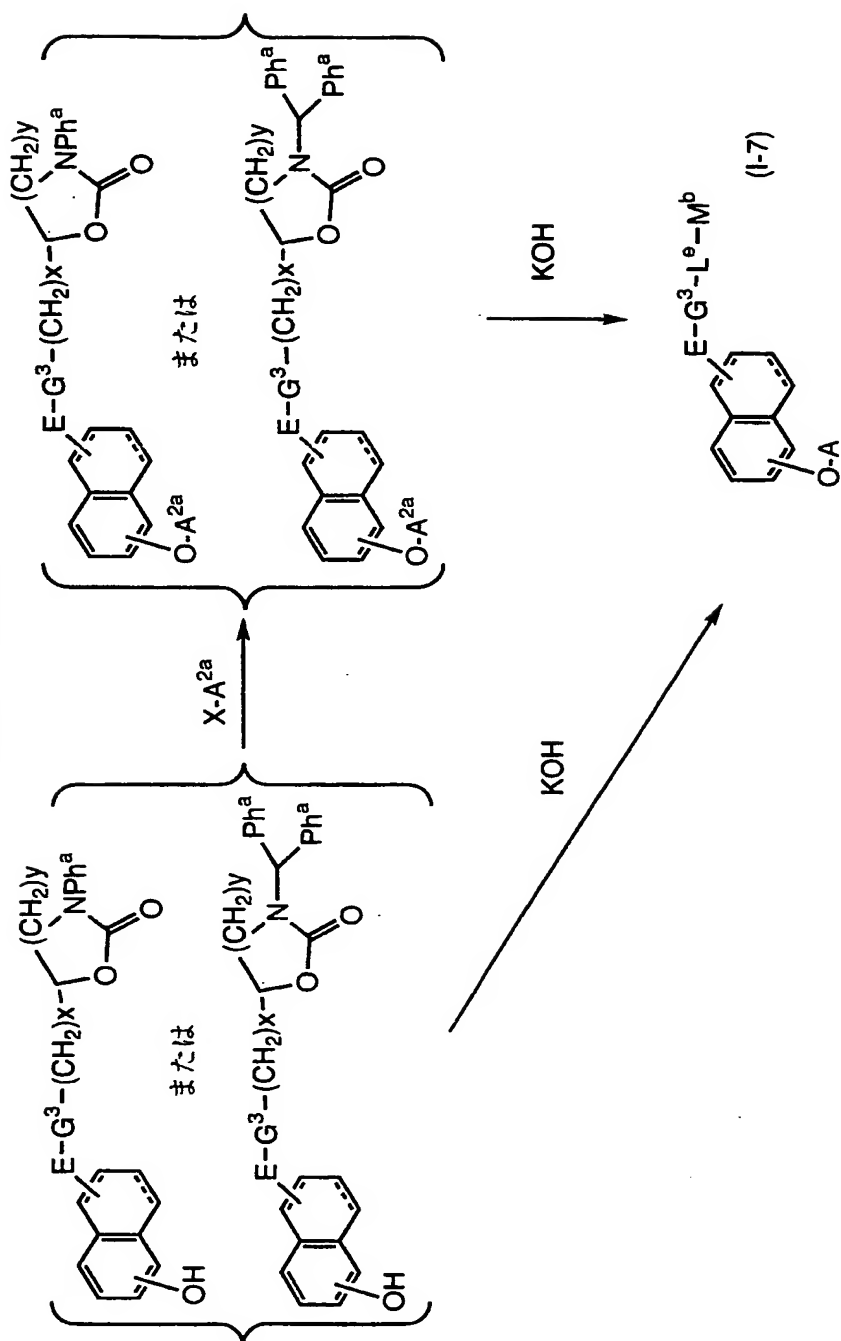
反応工程 5



反応工程 6



反応工程式 6 (続き)



産業上の利用の可能性

[本発明化合物の薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物は、PGE₂の受容体に結合し、その作用に拮抗するか作動する作用を示すため、PGE₂拮抗剤またはPGE₂作動剤として有用である。

PGE₂の受容体に拮抗することは、前述したように、利尿抑制、高脂血症抑制、血糖降下抑制、子宮収縮抑制、鎮痛、消化管の運動抑制、誘眠の作用につながることになる。このため、PGE₂の受容体の拮抗剤は、高脂血症抑制剤、流産の防止、鎮痛剤、抗下痢剤、入眠剤として有用であると考えられる。

またPGE₂の受容体に作動することは、前述したように、利尿亢進、高脂血症亢進、血糖降下亢進、子宮収縮、消化管の運動亢進、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用につながる。このため、PGE₂の受容体の作動剤は、利尿剤、抗糖尿病剤、中絶剤、下剤、抗潰瘍剤、抗胃炎剤、血圧降下剤として有用であると考えられる。

これらの作用は、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた下記の受容体実験により確認された。

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法[J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)]に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウスEP3 α) を発現したCHO細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (0.5 mg/ml)、³H-PGE₂を含む反応液 (200 ml) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3 ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した³H-PGE₂をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

K_d 値と B_{max} 値は、Scatchard plots から求めた[Ann. N.Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 nM) の非標識 PGE₂ の存在下での結合として求めた。本発明化合物による ³H-PGE₂ 結合阻害作用の測定は、³H-PGE₂ を 2.5 nM、本発明化合物を 1 mM 添加し

5 て行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：10 mM リン酸カリウム (pH 6.0) , 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 0.1 M NaCl。

各化合物の解離定数 K_i (μM) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

10 結果を、以下に示す。

実施例番号	解離定数 K _i (μM)
3	0.048
3 (2)	0.0099
3 (6)	0.15
3 (8)	2.0
5	0.080
5 (1)	0.0086

[毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

15

[医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、PGE₂ 受容体に結合し、その作用に拮抗するか作動する作用を示すため、PGE₂ 拮抗剤または PGE₂ 作動剤として有用である。

20

PGE₂ に拮抗することは、前述したように、高脂血症抑制、子宮収縮抑制、鎮痛、消化管の運動抑制、誘眠の作用につながる。このため、PG

E₂拮抗剤は、高脂血症抑制剤、流産の防止剤、鎮痛剤、抗下痢剤、入眠剤として有用である。

PGE₂に作動することは、前述したように、利尿亢進、血糖降下亢進、子宮収縮、消化管の運動亢進、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用につながる。このため、PGE₂作動剤は、利尿剤、抗糖尿病剤、中絶剤、下剤、
5 抗潰瘍剤、抗胃炎剤、血圧降下剤として有用である。

一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

10 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 μ g から 100 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 μ g から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または一日1時間から24時間の範囲
15 で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等
20 として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

25 このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロ

- ース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混和される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。
- 10 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例えば精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。
- 15 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号明細書に詳しく記載されている。
- 20 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソル
- 25

パート 80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、
湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、
アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリ
ア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化さ
5 れる。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無
菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

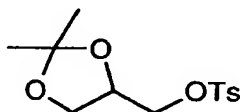
非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活
性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投
与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

10

発明を実施するための最良の形態

以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明は、
これらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所
に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示
15 し、割合は体積比を表わす。構造式中の記号は前記と同じ意味を表わす。

参考例 1



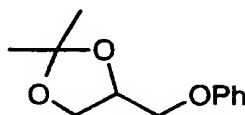
2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノール（50 g）
20 とピリジン（50 ml）の塩化メチレン（200 ml）溶液に-20℃で、
トシルクロライド（76.3 g）の塩化メチレン（150 ml）溶液を滴下し
た後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2 N-塩酸水溶液（300
ml）に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、
無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマト
25 グラフィ（ヘキサン：酢酸エチル=3：1）で精製し、下記の物性値を有

する標題化合物 (95.8 g) を得た。

TLC : R_f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (EI) : m/z 271(M⁺ - CH₃)。

5 参考例 2

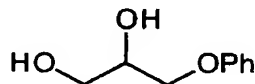


水素化ナトリウム (1.47 g) のジメチルホルムアミド (以下、DMF と略記する。) (20 ml) 懸濁液を 0℃ に冷却し、フェノール (3.45 g) の DMF (20 ml) 溶液を滴下した。混合液を室温で 1 時間攪拌した後、
 10 参考例 1 で製造した化合物 (10 g) の DMF (20 ml) 溶液を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、氷水に注ぎ、エーテルで 2 回抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) で精製し、下記の物性値を有する
 15 標題化合物 (6.53 g) を得た。

TLC : R_f 0.22 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

MS (EI) : m/z 208(M⁺), 193。

参考例 3

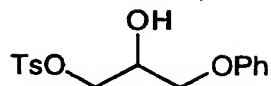


20 参考例 2 で製造した化合物 (6.37 g) のメタノール (30 ml) 溶液に 2 N-塩酸水溶液 (3 ml) を加え、2 時間還流を行った。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮を行い、下記の物
 25 性値を有する標題化合物 (5.14 g) を得た。

TLC : R f 0.40 (酢酸エチル) ;

MS (EI) : m/z 168(M⁺).

参考例 4



5

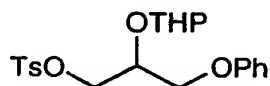
参考例 3 で製造した化合物 (3.5 g) のピリジン (10 ml) 溶液に
 -20℃で、トシルクロライド (8 g) の塩化メチレン (10 ml) 溶液
 を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2N-塩酸水溶液に注ぎ、
 酢酸エチルで抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 10 マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィ (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 4.9) で精製し、下記の物性値
 を有する標題化合物 (4.96 g) を得た。

TLC : R f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

MS (EI) : m/z 322(M⁺).

15

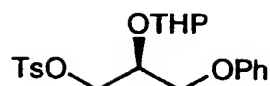
参考例 5



参考例 4 で製造した化合物 (9.88 g) とピリジウム・p-トルエンスル
 ホン酸 (100 mg) の塩化メチレン (60 ml) 溶液に0℃で、ジヒド
 20 ロピラン (5.58 ml) を滴下した後、室温で6時間攪拌した。トリエチル
 アミン (0.2 ml) を加え、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 4.1 : 9) で精製し、下記の
 物性値を有する標題化合物 (11.79 g) を得た。

TLC : R f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

25 MS (EI) : m/z 406(M⁺).

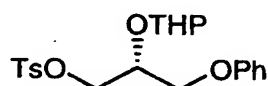
参考例 6

出発原料に、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールの代わりに (S) - (+) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールを用いて参考例 1 → 参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

MS (EI) : m/z 406(M⁺)。

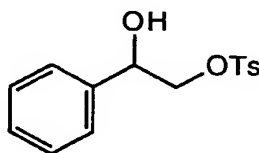
10

参考例 6 (1)

出発原料に、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールの代わりに (R) - (-) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノールを用いて参考例 6 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

MS (EI) : m/z 406(M⁺)。

20 参考例 7

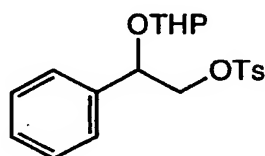
1-フェニル-1, 2-エタンジオール (13.82 g) のピリジン (50 ml) 溶液に -20℃で、30分間かけてトシルクロライド (21 g) を

加えた。反応混合物を -20°C で30分間攪拌し、さらに、室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、エーテル抽出を行った。有機層を2N-塩酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化合物（18.56 g）を得た。

TLC：Rf 0.41（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

MS（EI）：m/z 292(M^+)。

10 参考例 8



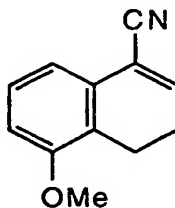
参考例7で製造した化合物（10 g）の塩化メチレン（100 ml）溶液に室温でジヒドロピラン（5.76 g）を滴下した後、p-トシル酸（触媒量）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン（2滴）を加え濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物（12.9 g）を得た。

TLC：Rf 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）；

MS（EI）：m/z 376(M^+)。

20

参考例 9



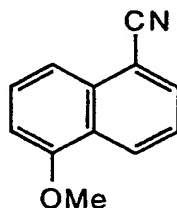
5-メトキシ-1-テトラロン (100 g) の塩化メチレン (500 ml) 溶液にトリメチルシリルシアニド (88 ml) およびヨウ化亜鉛 (3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、混合溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗
5 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をピリジン (370 ml) に溶解し、オキシ塩化リン (POCl_3) (133 ml) を滴下した。反応混合物を3時間還流後、室温に冷却した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗
10 浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル:塩化メチレン=1:19) で精製し、続いて酢酸エチル-ヘキサン溶媒で再結晶を行い、下記の物性値を有する標題化合物 (72 g) を得た。

TLC: R_f 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) ;

MS (EI) : m/z 185(M^+)。

15

参考例 10



参考例 9 で製造した化合物 (60 g)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン (DDQ) (81 g) およびベンゼン (7
20 00 ml) の混合物を6時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、反応液に混合溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) (500 ml) を加え、ろ過し、析出物を混合溶媒 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) で洗浄した。ろ液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、

下記の物性値を有する標題化合物 (56.6 g) を得た。

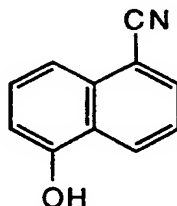
TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

MS (EI) : m/z 183(M⁺) ;

m. p. 132 ~ 133 °C。

5

参考例 11



参考例 10 で製造した化合物 (91.6 g) の塩化メチレン (500 ml) 溶液に 0 °C で、ポロントリプロミド (104 ml) の塩化メチレン (100 ml) 溶液を滴下し、室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (84.4 g) を得た。

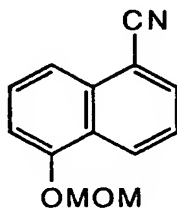
TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (EI) : m/z 169(M⁺) ;

m. p. 198 ~ 201 °C。

15

参考例 12



参考例 11 で製造した化合物 (82.5 g) の塩化メチレン (1000 ml) 溶液に 0 °C で、ジイソプロピルエチルアミン (102 ml) および

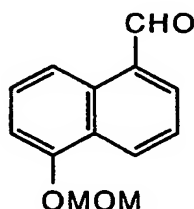
20

メトキシメチルクロライド (41 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残留物を混合溶媒 (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1) で希釈し、水、塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を混合溶媒 (酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 10) で再結晶し、下記の物性値を有する標題化合物 (88.8 g) を得た。

TLC : R_f 0.34 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) ;

MS (EI) : m/z 213(M⁺)。

10 参考例 13



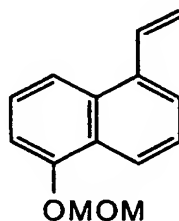
参考例 12 で製造した化合物 (95.5 g) のトルエン (750 ml) 溶液に -50℃ で、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (324 ml, 1.5 mol / トルエン溶液) を加え、2 時間かけて 0℃ まで昇温した。反応混合物を -30℃ に冷却し、メタノール (30 ml) を加えた。反応液を -5℃ に昇温し、硫酸ナトリウム水溶液を加えた。析出物をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (以下、THF と略記する。) -酢酸エチル (100 ml - 400 ml) に溶かし、2 N -塩酸水溶液 (250 ml) を加え、30 分間攪拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物にヘキサン (600 ml) を加えて二日間放置した後、結晶をろ過し、下記の物性値を有する標題化合物 (70.6 g) を得た。さらに母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 1) で精製し、下記の

物性値を有する標題化合物 (20.9 g) を得た。

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

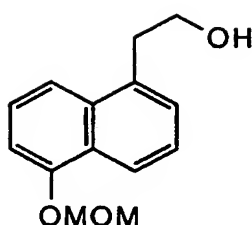
MS (EI) : m/z 216(M⁺)。

5 参考例 1 4



- 水素化ナトリウム (4.66 g) およびジメチルスルフォキシド (以下、DMSOと略記する。) (100 ml) の混合物を 80℃で 50 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、メチルトリフェニルホスフォニウムブロミド (41.6 g) の DMSO (120 ml) 溶液を反応温度が 20℃~30℃になるように滴下し、室温で 30 分間攪拌した。反応液に参考例 1 3 で製造した化合物 (15.56 g) の DMSO (80 ml) 溶液を滴下し、室温で 15 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、混合溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で 3 回抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物に混合溶媒 (エーテル : ヘキサン = 1 : 4) (200 ml) を加えてろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (14.2 g) を得た。
- TLC : R_f 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;
- MS (EI) : m/z 214(M⁺)。

参考例 1 5

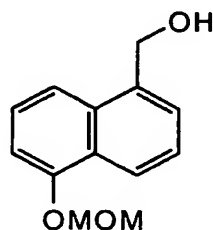


参考例 14 で製造した化合物 (14.2 g) の THF (60 ml) 溶液にアルゴン気流下、室温で 9-ボラピシクロ [3.3.1] ノナン (9-BBN) (172 ml, 0.5 mol/l THF 溶液) を滴下し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液にエタノール (30 ml) を滴下し、さらに 5 N-水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加えた。反応温度が 50~60℃ になるように過酸化水素水溶液 (50 ml) を滴下し、30 分間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=7:3) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (14.81 g) を得た。

TLC: R_f 0.38 (ヘキサン：酢酸エチル=7:3) ;

MS (EI) m/z 232(M⁺), 202.

15 参考例 16



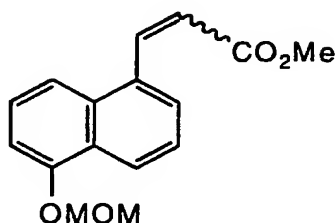
参考例 13 で製造した化合物 (5.3 g) のメタノール (40 ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (910 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記の物

性値を有する標題化合物 (5.21 g) を得た。

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (EI) : m/z 218(M⁺)。

5 参考例 17



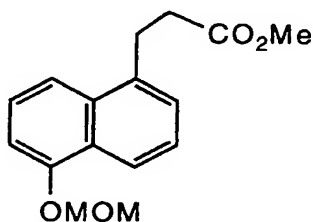
参考例 13 で製造した化合物 (3.11 g) のクロロホルム (30 ml) 溶液にカルボメトキシメチレントリフェニルホスホラン (98%、5.88 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物にエーテルを加えて、析出した固体をろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をヘキサンに溶かして、析出した固体をろ過し、ろ液を濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (3.92 g) を得た。

TLC : R_f 0.50 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

MS (EI) : m/z 272(M⁺)。

15

参考例 18



参考例 17 で製造した化合物 (3.81 g) の酢酸エチル (70 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (380 mg) を加えた後、水素雰囲気下、1 時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、下記の物性値を有する

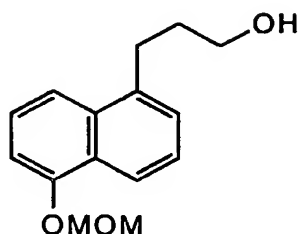
20

標題化合物 (3.69 g) を得た。

TLC : R_f 0.48 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

MS (EI) : m/z 274(M⁺)。

5 参考例 19



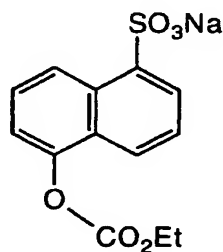
リチウムアルミニウムハイドライド (2.91 g) の THF (50 ml) 懸濁液に室温で、参考例 18 で製造した化合物 (12.5 g) の THF (150 ml) 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合液に少量の酢酸エチルを加え、飽和無水硫酸ナトリウム水溶液を加え、白色沈殿を析出させた。セライト (商品名) を通してろ過し、ろ液を濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (11.35 g) を得た。

TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (EI) : m/z 246(M⁺)。

15

参考例 20



6-ヒドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸ナトリウム塩 (18 g) を温めながら 2 N-水酸化ナトリウム水溶液 (36.6 ml) に溶解した。その水溶液に THF (70 ml) を加え、氷冷下、エチルクロロホーメート

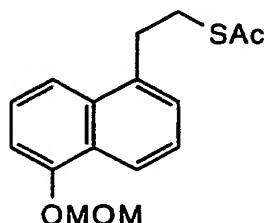
20

(7 ml) を滴下し、室温で3時間攪拌した。白色結晶をろ過し、水、THFで洗浄後、減圧下乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (16.3 g) を得た。

TLC: R_f 0.09 (クロロホルム: メタノール = 5 : 1)

5 MS (EI) : m/z 318(M⁺)。

参考例 2 1

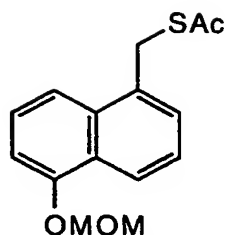


参考例 1 5 で製造した化合物 (7.63 g) のピリジン (20 ml) 溶液を
 10 -30℃に冷却し、トシルクロライド (8.75 g) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水 (1 ml) を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を酢酸エチル-2N-塩酸水溶液 (2 : 1、400 ml) に注ぎ、有機層を分離した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をアセトン
 15 (100 ml) に溶解し、カリウムチオアセテート (5.62 g) を加え、2時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、水に注ぎ、混合溶媒 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) で2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、下記の物性を有する粗精製の標題化合物 (9.28 g) を得た。

20 TLC: R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

MS (EI) : m/z 290(M⁺)。

参考例 2 1 (1)

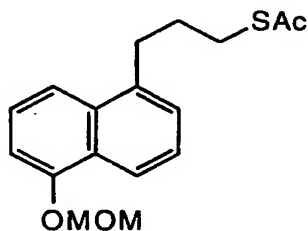


参考例 16 で製造した化合物に、参考例 21 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 276(M⁺)。

参考例 21 (2)



参考例 19 で製造した化合物に、参考例 21 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

10

TLC : Rf 0.57 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

MS (EI) : m/z 304(M⁺)。

参考例 22



15

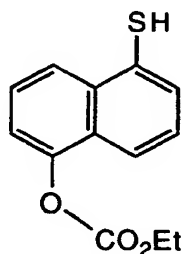
参考例 20 で製造した化合物 (16.3 g) の DMF (150 ml) 溶液に 0℃で、チオニルクロライド (18.7 ml) を 1.5 時間かけて滴下し、室温

で2.5時間撹拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した白色結晶をろ過し、水で洗浄後、減圧下乾燥し、下記の物性値を有する標題化合物 (13.4 g) を得た。

TLC: Rf 0.72 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 314(M⁺)。

参考例 2 3

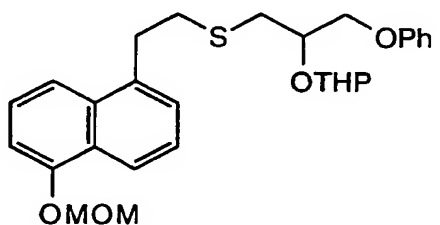


参考例 2 2 で製造した化合物 (13.5 g) を水 (90 ml)、濃硫酸
10 (18 ml) および THF (100 ml) の混合溶媒に溶解した。0℃で、
亜鉛粉末 (13.9 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液をろ過し、ろ液
を減圧留去し、残った水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸
マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ
ラフィ (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、下記の物性値を有す
15 る標題化合物 (9.4 g) を得た。

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 248(M⁺)。

参考例 2 4



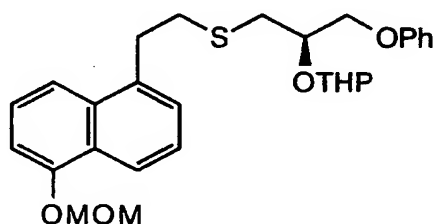
参考例 2 1 で製造した化合物 (4.5 g) および参考例 5 で製造した化合物 (6.3 g) のエタノール (30 ml) 溶液に 0℃で、ナトリウムエトキシド (1.4 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 5 マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=6：1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (6.75 g) を得た。

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン：酢酸エチル=5：1)

MS (EI) : m/z 482(M⁺)。

10

参考例 2 4 (1)

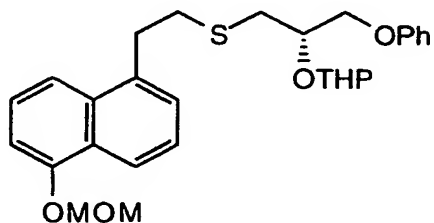


参考例 2 1 で製造した化合物と参考例 6 で製造した化合物に、参考例 2 4 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.32 (ヘキサン：酢酸エチル=5：1)

MS (EI) : m/z 482(M⁺)。

参考例 2 4 (2)



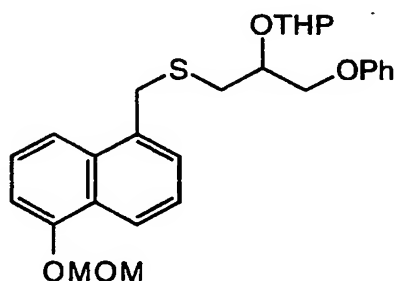
20 参考例 2 1 で製造した化合物と参考例 6 (1) で製造した化合物に、参

考例 2 4 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する化合物を得た。

T L C : R f 0.32 (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1)

M S (E I) : m / z 482(M⁺)。

5 参考例 2 4 (3)

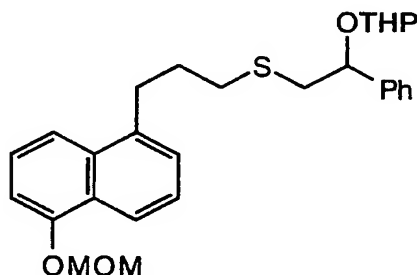


参考例 2 1 (1) で製造した化合物と参考例 5 で製造した化合物に、参考例 2 4 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する化合物を得た。

T L C : R f 0.32 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) ;

10 M S (E I) : m / z 468(M⁺)。

参考例 2 5



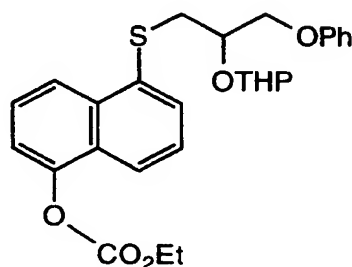
15 参考例 2 1 (2) で製造した化合物 (6 1 m g) と参考例 8 で製造した化合物 (7 5 m g) のエタノール (4 m l) 溶液に、ナトリウムエトキシド (2 8 m g) を加え、室温で 1 時間攪拌を行った。反応液を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、下記

の物性値を有する標題化合物 (68 mg) を得た。

TLC : R_f 0.65 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

MS (EI) : m/z 466(M⁺)。

5 参考例 2.6

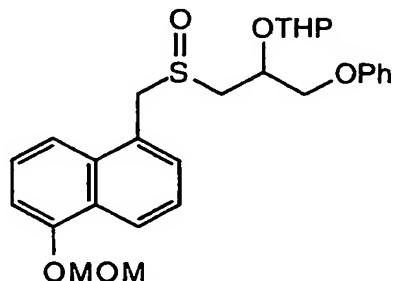


アルゴン気流下、水素化ナトリウム (400 mg) の DMF (30 ml) 溶液に、参考例 2.3 で製造した化合物 (2.48 g) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に 0℃で、参考例 5 で製造した化合物 (4.06 g) の DMF (5 ml) 溶液を滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (3.44 g) を得た。

15 TLC : R_f 0.49 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

MS (EI) : m/z 482(M⁺)。

参考例 2.7



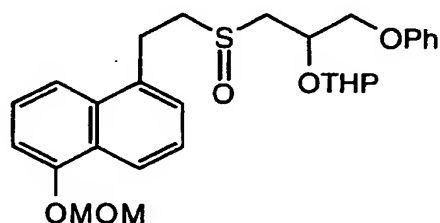
参考例 2 4 (3) で製造した化合物 (4 6 6 m g) と炭酸水素ナトリウム (1 7 0 m g) の塩化メチレン (2 m l) 懸濁液に 0℃で、7 0 % m C P B A (2 4 5 m g) を加え、0℃で 1 時間撹拌した。反応混合物に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
5 マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 4) で精製し、標題化合物 (3 2 4 m g) を得た。

T L C : R f 0.12 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

M S (E I) : m / z 468(M⁺ - O)。

10

参考例 2 7 (1)

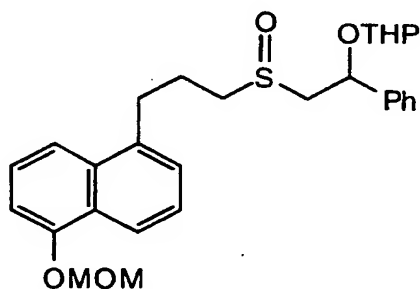


参考例 2 4 で製造した化合物に、参考例 2 7 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

15 T L C : R f 0.44 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

M S (E I) : m / z 498(M⁺)。

参考例 2 7 (2)



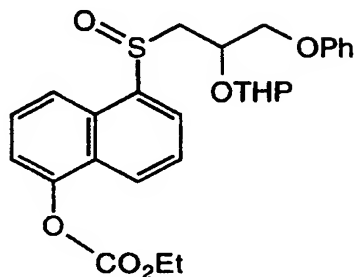
参考例 2 5 で製造した化合物に、参考例 2 7 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.61 (酢酸エチル) ;

MS (EI) : m/z 482(M⁺)。

5

参考例 2 7 (3)

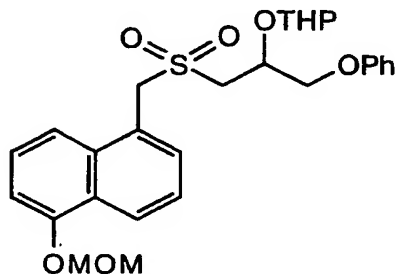


参考例 2 6 で製造した化合物に、参考例 2 7 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

10 TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 498(M⁺)。

参考例 2 8



15 参考例 2 4 (3) で製造した化合物 (4 6 6 m g) と炭酸水素ナトリウム (3 4 0 m g) の塩化メチレン (3 m l) 懸濁液に 0℃で、7 0 % m C P B A (7 3 5 m g) を加え、0℃で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ

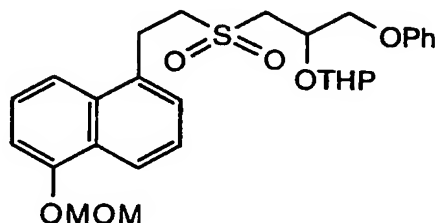
ラフィ（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製し、標題化合物（300 mg）を得た。

TLC：Rf 0.37（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

MS（EI）：m/z 500(M⁺)。

5

参考例 28 (1)

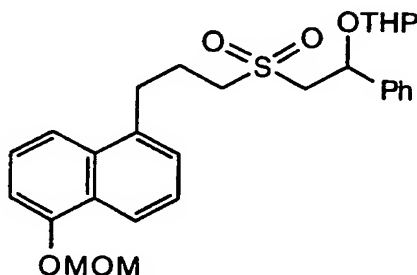


参考例 24 で製造した化合物に、参考例 28 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

10 TLC：Rf 0.49（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

MS（EI）：m/z 514(M⁺)。

参考例 28 (2)

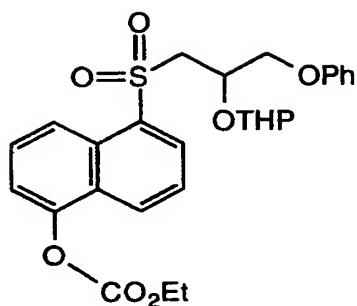


15 参考例 25 で製造した化合物に、参考例 28 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.27（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

MS（EI）：m/z 498(M⁺)。

20 参考例 28 (3)

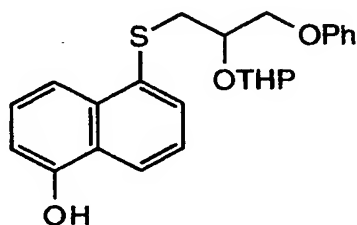


参考例 26 で製造した化合物に、参考例 28 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 514(M⁺)。

参考例 29

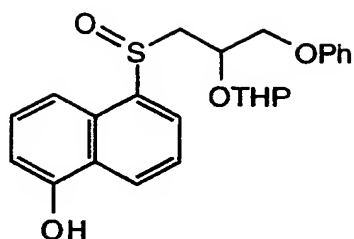


水酸化カリウム (62 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、室温で、
 10 参考例 26 で製造した化合物 (446 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。
 反応液に 0℃で、2 N-塩酸水溶液を pH 7 付近になるまで加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。白色結晶をエーテルで洗浄し、下記の物性値を有する標題化合物 (341 mg) を得た。

15 TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

MS (EI) : m/z 410(M⁺)。

参考例 29 (1)

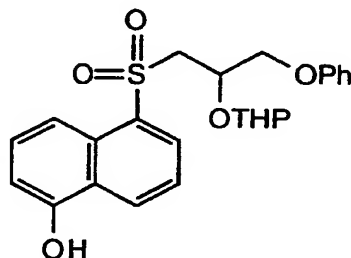


参考例 27 (3) で製造した化合物に、参考例 29 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する化合物を得た。

TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 426(M⁺)。

参考例 29 (2)



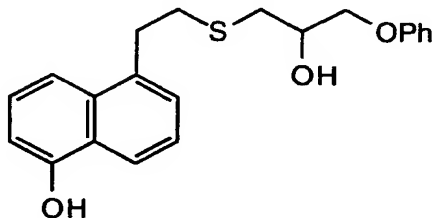
参考例 28 (3) で製造した化合物に、参考例 29 と同様の操作を行い、
10 下記の物性値を有する化合物を得た。

TLC : R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 442(M⁺)。

実施例 1

15 1- [2- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] -3-フェノ
キシ-2RS-プロパノール



参考例 24 で製造した化合物 (482 mg) の酢酸エチル-メタノール
(3 ml - 2 ml) の混合溶媒液に、4 N-塩酸 (3 ml、酢酸エチル溶
液) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチ
ルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
5 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：
酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (3
20 mg) を得た。

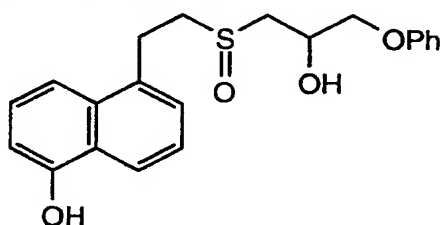
TLC : R_f 0.42 (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI) : m/z 353(M⁺-1), 169, 156 ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 8.15-8.08(1H,m), 7.59(1H,d,J=8.6Hz), 7.45-7.23
(5H,m), 7.02-6.80(4H,m), 5.35(1H,s), 4.16-3.98(3H,m), 3.40-3.30(2H,m),
3.01-2.68(5H,m)。

実施例 1 (1)

15 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルスルフィニル] - 3
- フェノキシ - 2 RS - プロパノール



参考例 27 (1) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

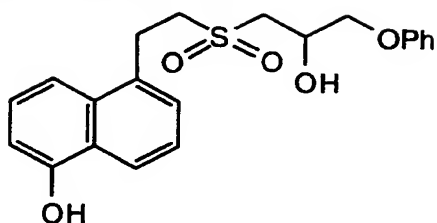
20 TLC : R_f 0.23 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 370(M⁺)。

実施例 1 (2)

1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルスルフォニル] - 3

ーフェノキシ-2 R S-プロパノール

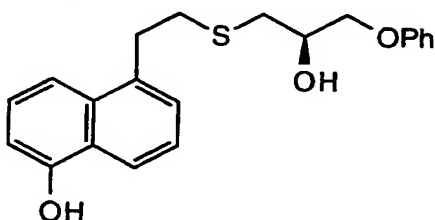


参考例 28 (1) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;
MS (EI) : m/z 386(M⁺).

実施例 1 (3)

- 10 1- [2- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] -3-フェノ
キシ-2 R-プロパノール

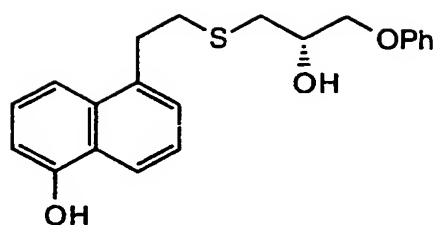


参考例 24 (1) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 15 TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
MS (APCI) : m/z 353(M⁺-1), 169, 156.

実施例 1 (4)

- 1- [2- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] -3-フェノ
キシ-2 S-プロパノール



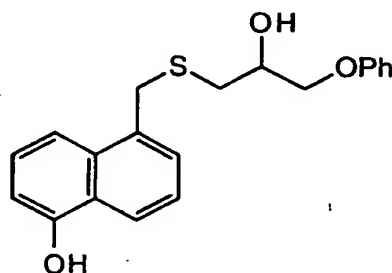
参考例 2 4 (2) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 MS (APCI) : m/z 353(M⁺-1), 169, 156。

実施例 1 (5)

1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルチオ - 3 - フェノキシ - 2
RS - プロパノール



10

参考例 2 4 (3) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

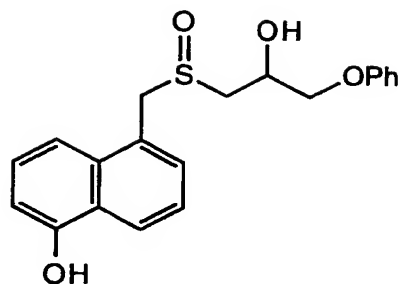
TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 340(M⁺)。

15

実施例 1 (6)

1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルスルフィニル - 3 - フェノ
キシ - 2 RS - プロパノール



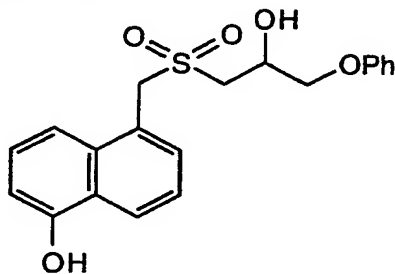
参考例 27 で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.42 (酢酸エチル) ;

5 MS (EI) : m/z 356(M⁺)。

実施例 1 (7)

1 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) メチルスルフォニル-3-フェノキシ-2RS-プロパノール



10

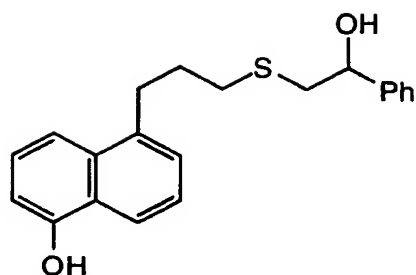
参考例 28 で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 MS (EI) : m/z 372(M⁺)。

実施例 1 (8)

2 - [3 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) プロピルチオ] -1-フェニル-1RS-エタノール



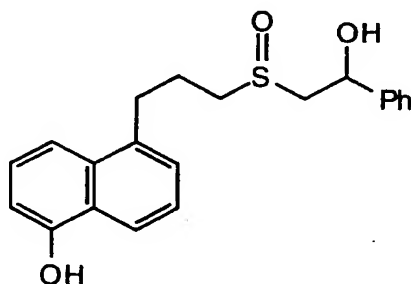
参考例 25 で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 338(M⁺)。

実施例 1 (9)

2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルスルフィニル] -
1 - フェニル - 1 RS - エタノール



10

参考例 27 (2) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

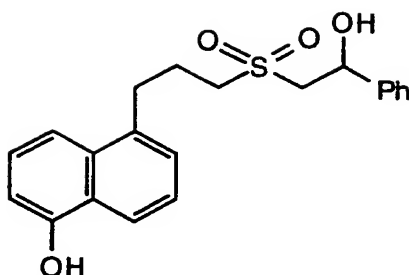
TLC : R_f 0.34 (酢酸エチル) ;

MS (EI) : m/z 354(M⁺)。

15

実施例 1 (10)

2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルスルフォニル] -
1 - フェニル - 1 RS - エタノール



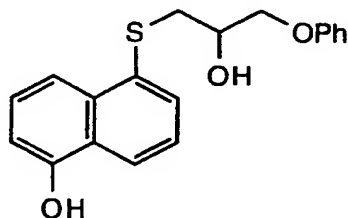
参考例 28 (2) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.10 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 370(M⁺)。

実施例 1 (11)

1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チオ - 3 - フェノキシ - 2 R S -
プロパノール



10

参考例 29 で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の
物性値を有する本発明化合物を得た。

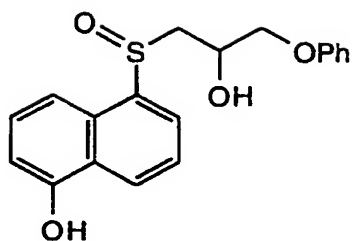
TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 326(M⁺)。

15

実施例 1 (12)

1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) スルフィニル - 3 - フェノキシ -
2 R S - プロパノール



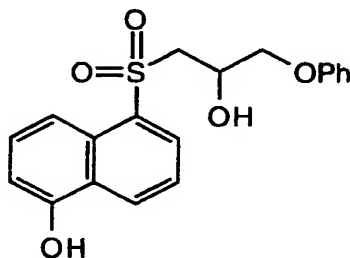
参考例 29 (1) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 342(M⁺)。

実施例 1 (13)

1 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) スルフォニル-3-フェノキシ-
2RS-プロパノール



10

参考例 29 (2) で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

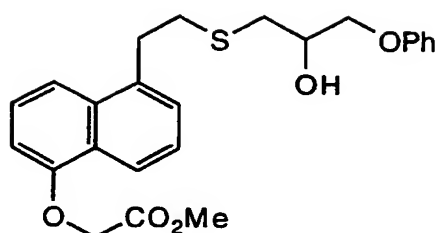
TLC : R_f 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 358(M⁺)。

15

実施例 2

2 - {5 - [2 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



実施例 1 で製造した化合物 (4.54 g) のアセトン (25 ml) 溶液に、炭酸カリウム (2.66 g) およびプロモ酢酸メチル (1.46 ml) を加え、一晚攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (25 ml) を加え、ろ過し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (4.95 g) を得た。

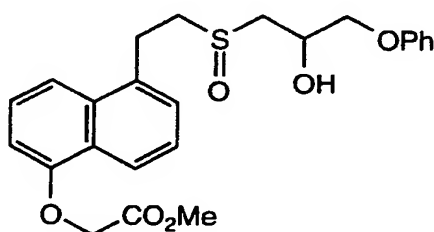
TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : ベンゼン = 3 : 17) ;

MS (APCI) : m/z 409(M⁺ + 1 - H₂O)。

10

実施例 2 (1)

2 - {5 - [2 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



15

実施例 1 (1) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

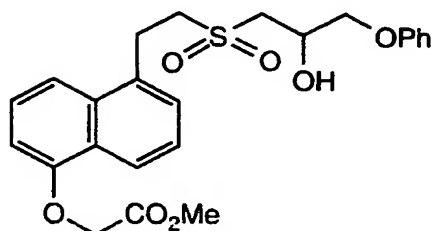
TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 442(M⁺)。

20

実施例 2 (2)

2 - {5 - [2 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスル
 フォニル) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



5

実施例 1 (2) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下
 記の物性値を有する本発明化合物を得た。

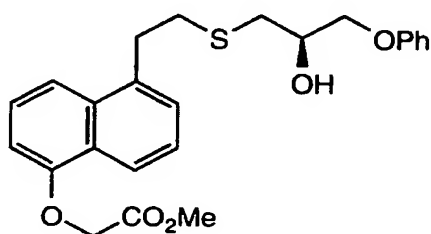
TLC : R f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 458(M⁺).

10

実施例 2 (3)

2 - {5 - [2 - (2 R - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エ
 チル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



15

実施例 1 (3) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下
 記の物性値を有する本発明化合物を得た。

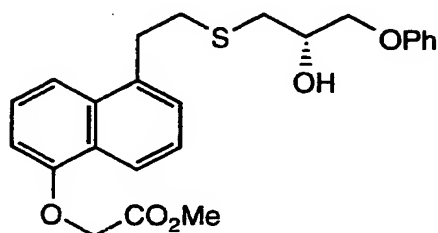
TLC : R f 0.46 (酢酸エチル : ベンゼン = 3 : 17) ;

MS (APCI) : m/z 409(M⁺ + 1 - H₂O).

20

実施例 2 (4)

2 - [5 - [2 - (2 S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



5

実施例 1 (4) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

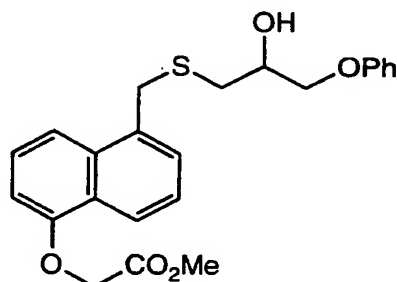
TLC : R_f 0.46 (酢酸エチル : ベンゼン = 3 : 17) ;

MS (APCI) : m/z 409(M⁺ + 1 - H₂O)。

10

実施例 2 (5)

2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



15

実施例 1 (5) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

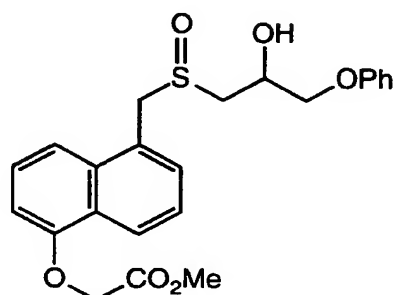
TLC : R_f 0.30 (酢酸エチル : ベンゼン = 3 : 17) ;

MS (EI) : m/z 412(M⁺)。

実施例 2 (6)

2 - [5 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフィニ
ル) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル

5



実施例 1 (6) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下
記の物性値を有する本発明化合物を得た。

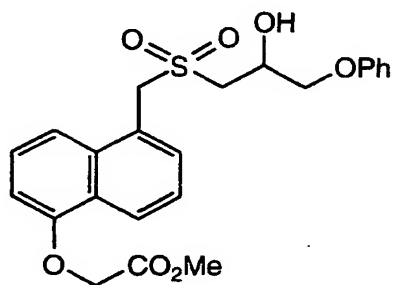
T L C : R f 0.22 (酢酸エチル) ;

10 M S (E I) : m/z 412(M⁺-O)。

実施例 2 (7)

2 - [5 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフォニ
ル) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル

15



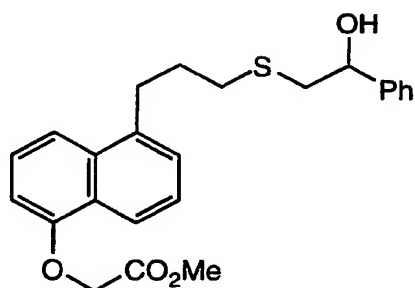
実施例 1 (7) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下
記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.18 (酢酸エチル : ベンゼン = 1 : 4) ;

MS (EI) : m/z 444(M⁺).

実施例 2 (8)

- 5 2 - { 5 - [3 - (2 RS - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルチオ) プロ
ピル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸・メチルエステル



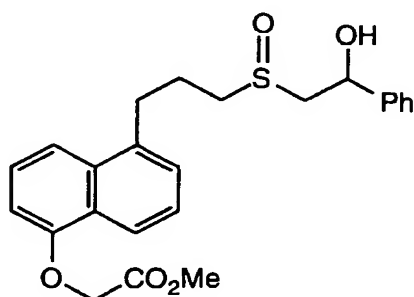
- 10 実施例 1 (8) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下
記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (EI) : m/z 410(M⁺).

実施例 2 (9)

- 15 2 - { 5 - [3 - (2 RS - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルスルフィニ
ル) プロピル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸・メチルエステル



実施例 1 (9) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

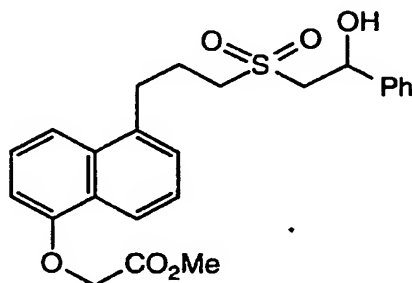
TLC : R_f 0.36 (酢酸エチル) ;

MS (EI) : m/z 426(M⁺)。

5

実施例 2 (10)

2 - {5 - [3 - (2 RS - ヒドロキシ - 2 - フェニルエチルスルフォニル) プロピル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



10

実施例 1 (10) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

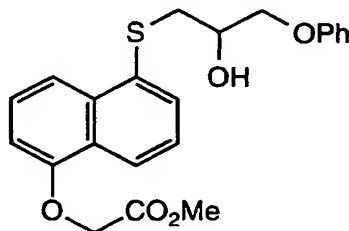
TLC : R_f 0.10 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (EI) : m/z 442(M⁺)。

15

実施例 2 (11)

2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



実施例 1 (11) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

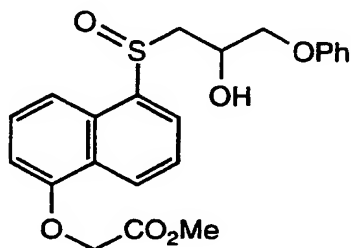
TLC : R_f 0.42 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 398(M⁺)。

5

実施例 2 (12)

2 - [5 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) - 1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



10

実施例 1 (12) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

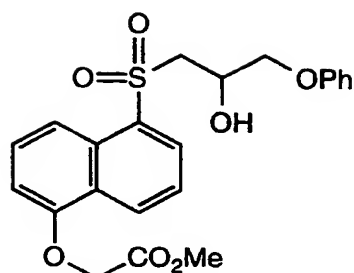
TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

MS (EI) : m/z 414(M⁺)。

15

実施例 2 (13)

2 - [5 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) - 1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



実施例 1 (13) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

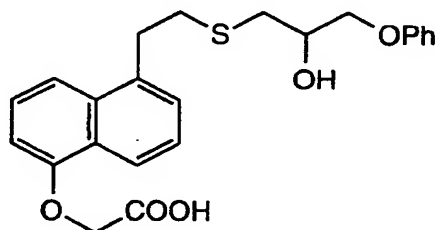
TLC : R_f 0.31 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

5 MS (EI) : m/z 430(M⁺)。

実施例 3

2 - {5 - [2 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸

10



15

実施例 2 で製造した化合物 (4.80 g) のジメトキシエタン-メタノール
(30 ml - 15 ml) 溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml)
を 0℃ で加え、0℃ で 1 時間攪拌した。反応液に 2N-塩酸水溶液 (8.5
ml) を加え、中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水
で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残留物を酢酸エチ
ル-ヘキサンで再結晶すると、下記の物性値を有する本発明化合物 (4.07
g) を得た。

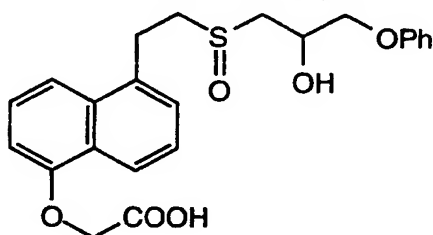
TLC : R_f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

MS (EI) : m/z 412(M^+);

NMR (DMSO- d_6) : δ 8.25(1H,d,J=8Hz), 7.71(1H,d,J=8Hz), 7.50-7.16(5H,m), 7.02-6.69(4H,m), 4.78(2H,s), 4.24-4.38(7H,m), 2.90-2.53(2H,m)。

5 実施例 3 (1)

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸



10 実施例 2 (1) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール = 15 : 1) ;

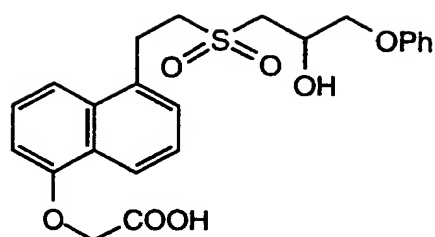
MS (EI) : m/z 428(M^+);

15 NMR (DMSO- d_6) : δ 8.42(1H,d,J=8Hz), 7.73(1H,d,J=8Hz), 7.60-7.21(5H,m), 6.98-6.82(4H,m), 4.81(2H,s), 4.76-4.38(6H,m), 4.06-3.97(1H,m), 2.90-2.53(2H,m)。

実施例 3 (2)

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸

20



実施例 2 (2) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

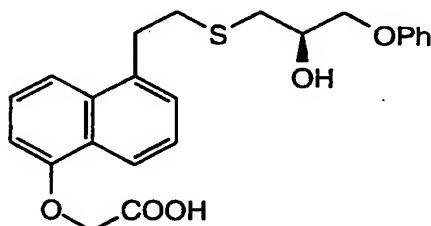
TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール = 1 : 5) ;

5 MS (EI) : m/z 444(M⁺), 404, 167, 115 ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.22(1H,d,J=8Hz), 7.59(1H,d,J=8Hz), 7.42-7.14(7H,m), 6.89-6.66(2H,m), 4.78(2H,s), 4.24-3.88(7H,m), 2.90-2.53(2H,m)。

実施例 3 (3)

10 2 - {5 - [2 - (2R-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸



15 実施例 2 (3) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 1 : 9 : 1 : 0.1) ;

MS (APCI) : m/z 411(M⁺-1), 353 ;

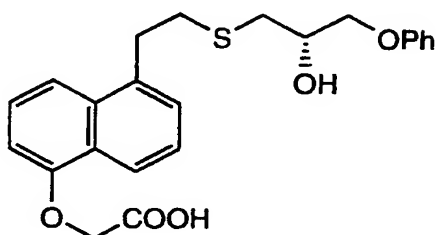
m. p. 114.0~115.5℃ ;

20 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.20-8.10(1H,m), 7.64(1H,d,J=8.6Hz), 7.50-

7.35(3H,m), 7.35-7.20(2H,m), 7.00-6.85(4H,m), 5.25(1H,br.), 4.87(2H,s),
3.96 (3H,m), 3.37-3.22(2H,m), 2.98-2.65(4H,m)。

実施例 3 (4)

- 5 2 - { 5 - [2 - (2 S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸



- 10 実施例 2 (4) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 19 : 1 : 0.1) ;

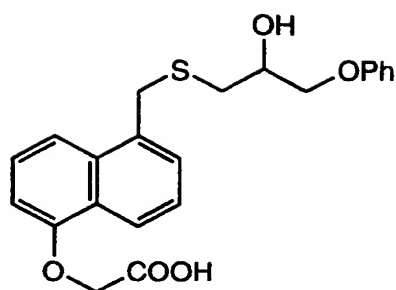
MS (APCI) : m/z 411(M⁺-1), 353 ;

m. p. 114.0~115.5℃ ;

- 15 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.20-8.10(1H,m), 7.64(1H,d,J=8.6Hz), 7.50-7.35(3H,m), 7.35-7.20(2H,m), 7.00-6.85(4H,m), 5.25(1H,br.), 4.87(2H,s), 3.96(3H,m), 3.37-3.22(2H,m), 2.98-2.65(4H,m)。

実施例 3 (5)

- 20 2 - [5 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸



実施例 2 (5) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.21 (メタノール : クロロホルム = 3 : 7) ;

5 MS (EI) : m/z 398(M⁺) ;

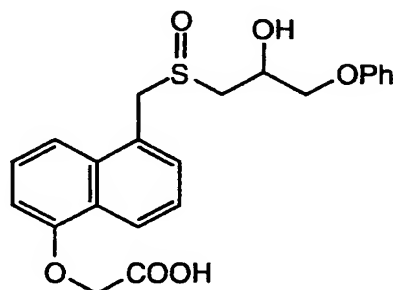
m. p. 105 ~ 107 °C ;

NMR (DMSO-d₆ + CDCl₃) : δ 8.32 (1H, d, J=8Hz), 7.75 (1H, d, J=8Hz), 7.58-7.14 (5H, m), 7.00-6.70 (4H, m), 4.78 (2H, s, CH₂COO), 4.60-3.80 (7H, m), 2.87-2.60 (2H, m)。

10

実施例 3 (6)

2 - [5 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフィニル) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸



15

実施例 2 (6) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.16 (メタノール : クロロホルム = 3 : 7) ;

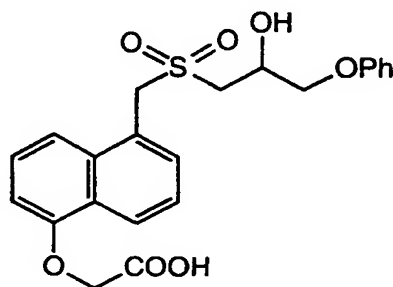
MS (EI) : m/z 414(M^+), 396($M^+ - H_2O$);

NMR ($CD_3OD + CDCl_3$) : δ 8.45(1H, d, $J=8$ Hz), 7.73(1H, d, $J=8$ Hz), 7.62-7.38(3H, m), 7.34-7.19(2H, m), 7.00-6.82 (4H, m), 5.05-4.40 (5H, m), 4.08-3.96(2H, m), 3.44-3.05(2H, m)。

5

実施例 3 (7)

2 - [5 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフォニル) メチルー1-ナフチルオキシ] 酢酸



10

実施例 2 (7) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.17 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;

MS (EI) : m/z 430(M^+);

15 m. p. 186 ~ 190 °C ;

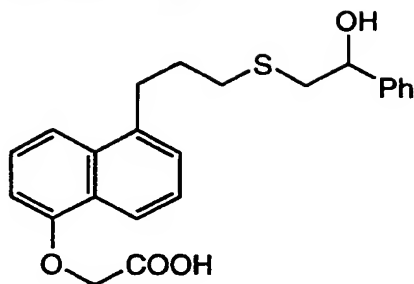
NMR ($CD_3OD + CDCl_3$) : δ 8.48(1H, d, $J=8$ Hz), 7.82(1H, d, $J=8$ Hz), 7.70(1H, d, $J=7$ Hz), 7.63-7.40(2H, m), 7.40-7.22(2H, m), 7.10-6.77(4H, m), 5.02(1H, d, $J=15$ Hz), 4.92(1H, d, $J=15$ Hz), 4.81(2H, s), 4.75-4.54(1H, m), 4.20-3.70(2H, m), 3.40-3.33(1H, m), 3.33-3.15(1H, m)。

20

実施例 3 (8)

2 - [5 - [3 - (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ) プロ

ピル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸



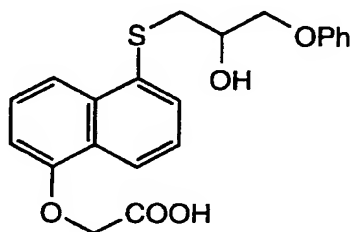
実施例 2 (8) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 TLC : R_f 0.13 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;
 MS (EI) : m/z 396(M⁺), 290, 276 ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 14.00-12.40(1H, br), 8.12(1H, d, J=8Hz), 7.65
 (1H, d, J=8Hz), 7.50-7.16(8H, m), 6.88(1H, d, J=7Hz), 5.47(1H, m), 4.87(2H, s),
 4.63(1H, m), 3.06 (2H, m), 2.75(2H, m), 2.60-2.40(2H, m), 1.87(2H, m)。

10

実施例 3 (9)

2 - [5 - (2RS-ヒドロキシー-3-フェノキシプロピルチオ) - 1 -
 ナフチルオキシ] 酢酸



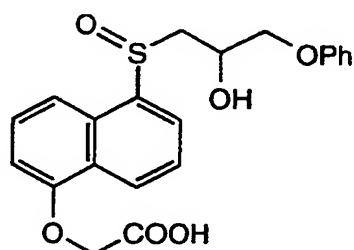
- 15 実施例 2 (11) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.25 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;
 MS (EI) : m/z 384(M⁺) ;
 NMR (DMSO-d₆) : δ 8.68(1H, d, J=4Hz), 8.43(1H, d, J=8Hz),

8.40(1H,d, J=8Hz), 7.81(1H,t,J=4Hz), 7.66(1H,d,J=4Hz), 7.61-7.28(3H,m),
7.01-6.90(3H,m), 4.92-4.79(1H,m), 4.87(2H,s), 4.21-3.83(4H,m)。

実施例 3 (10)

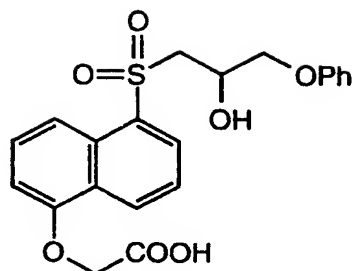
- 5 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニ
ル) -1-ナフチルオキシ] 酢酸



- 10 実施例 2 (12) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。
TLC : R_f 0.29 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;
MS (EI) : m/z 401(M⁺+1) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 8.68(1H,d,J=4Hz), 8.43(1H,d,J=8Hz),
8.40(1H,d, J=8Hz), 7.81(1H,t,J=4Hz), 7.66(1H,d,J=4Hz), 7.61-7.28(3H,m),
15 7.01-6.90(3H,m), 4.92-4.79(1H,m), 4.87(2H,s), 4.21-3.83(4H,m)。

実施例 3 (11)

- 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフォニ
ル) -1-ナフチルオキシ] 酢酸



実施例 2 (13) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

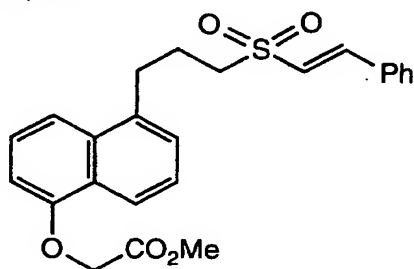
TLC : R_f 0.22 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;

5 MS (EI) : m/z 416(M⁺) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.68(1H,d,J=4Hz), 8.43(1H,d,J=8Hz), 8.40(1H,d, J=8Hz), 7.81(1H,t,J=4Hz), 7.66(1H,d,J=4Hz), 7.61-7.28(3H,m), 7.01-6.90(3H,m), 4.92-4.79(1H,m), 4.87(2H,s), 4.21-3.83(4H,m)。

10 実施例 4

2 - [5 - (3 - スチリルスルフォニルプロピル) - 1 - ナフチルオキシ
シ] 酢酸・メチルエステル



15 実施例 2 (10) で製造した化合物 (96 mg) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に 0℃で、トリエチルアミン (0.091 ml) およびメシルクロライド (37.3 ml) を加え、室温まで温度を上昇させ、さらに 30 分間攪拌を行った。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 :

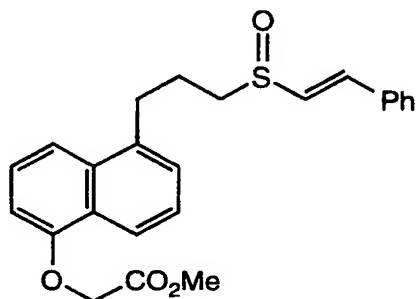
1) で精製し、下記物性値を有する本発明化合物 (94 mg) を得た。

TLC: R_f 0.18 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (EI) : m/z 424(M⁺)。

5 実施例 4 (1)

2-[5-(3-スチリルスルフィニルプロピル)-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



実施例 2 (9) で製造した化合物に、実施例 4 と同様の操作を行い、下

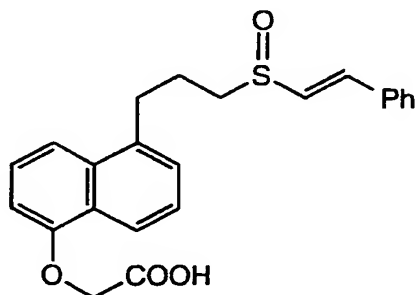
10 記の物性値を有する化合物を得た。

TLC: R_f 0.50 (ベンゼン: 酢酸エチル = 1 : 2) ;

MS (EI) : m/z 408(M⁺)。

実施例 5

15 2-[5-(3-スチリルスルフィニルプロピル)-1-ナフチルオキシ] 酢酸



実施例 4 (1) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下

記の物性値を有する化合物を得た。

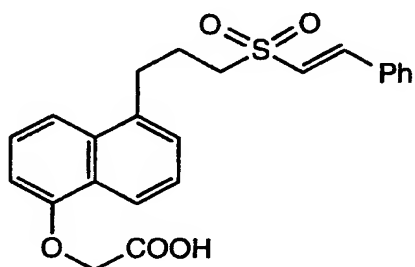
TLC : R_f 0.23 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;

MS (EI) : m/z 394(M⁺), 378, 320, 242, 183 ;

NMR (CDCl₃ - CD₃OD) : δ 8.38(0.13H, dd, J=8, 2Hz),
 5 8.30(0.87H, d, J=8Hz), 7.64-7.20(10H, m), 6.82-6.67(1.87H, m), 6.61(0.13H, d, J=8Hz), 4.77(1.74H, s), 4.75(0.26H, s), 3.30-3.03(4H, m), 2.40-2.15(2H, m)。

実施例 5 (1)

2 - [5 - (3 - スチリルスルフォニルプロピル) - 1 - ナフチルオキ
 10 シ] 酢酸



実施例 4 で製造した化合物に、実施例 5 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する化合物を得た。

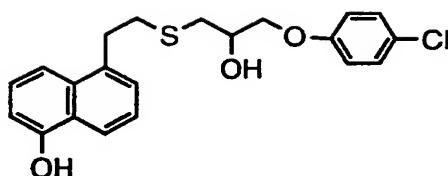
TLC : R_f 0.26 (メタノール : 塩化メチレン = 1 : 5) ;

15 MS (EI) : m/z 410(M⁺), 378, 352, 276, 253, 242, 215 ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.26(1H, d, J=8Hz), 7.57(1H, d, J=9Hz), 7.50-7.13(9H, m), 7.13-6.40(1H, br), 6.79(1H, d, J=15Hz), 6.65(1H, d, J=7Hz), 4.75(2H, s), 3.19(2H, t, J=8Hz), 2.90(2H, t, J=8Hz), 2.22(2H, m)。

20 実施例 6

1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 RS - プロパノール



参考例 2 において、フェノールの代わりに 4-クロロフェノールを用いて、参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 24 → 実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

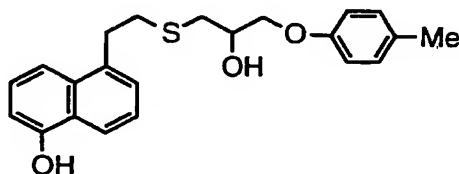
TLC : R_f 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI) : m/z 389, 387 (1 : 3, M-H⁺) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.12(1H, d, J=7.4Hz), 7.58(1H, d, J=8.4Hz), 7.38(3H, m), 7.22(2H, d, J=6.8Hz), 6.82(2H, d, J=6.8Hz), 6.82(1H, m), 5.32(1H, s), 4.07(1H, m), 3.96(2H, m), 3.35(2H, m), 2.96(2H, m), 2.86(1H, dd, J=14, 5Hz), 2.74(1H, dd, J=14, 6.8Hz), 2.66(1H, d, J=3.4Hz)。

実施例 6 (1)

1 - [2 - (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4-メチルフェノキシ) - 2-RS-プロパノール



参考例 2 において、フェノールの代わりに 4-メチルフェノールを用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

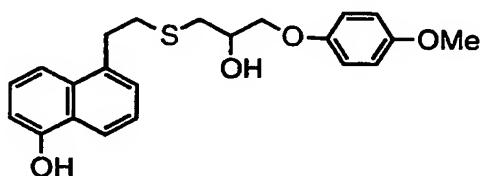
TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 7.58 (1H, d, J=8.6Hz), 7.37 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8Hz), 6.82 (1H, d, J=7.4Hz), 6.80 (2H, d, J=8Hz), 5.39 (1H, s), 4.08 (1H, m), 4.00 (2H, m), 3.35 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.91 (1H, dd, J=13.6, 5.2Hz), 2.46 (1H, dd, J=13.6, 6.8Hz), 2.70 (1H, d, J=4Hz), 2.29 (3H, s)。

5

実施例 6 (2)

1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) - 2 R S - プロパノール



10

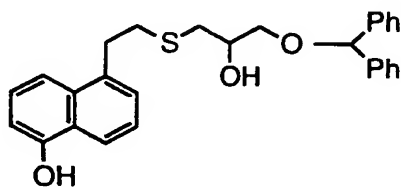
参考例 2 において、フェノールの代わりに 4 - メトキシフェノールを用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.55 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 6 (3)

1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - ジフェニルメトキシ - 2 R S - プロパノール

20



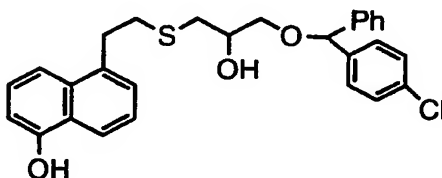
参考例 2 において、フェノールの代わりにジフェニルメタノールを用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 8.11 (1H, m), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (13H, m), 6.81 (1H, d, J=7.4Hz), 5.43 (1H, s), 5.38 (1H, s), 3.96 (1H, m), 3.52 (2H, d, J=5.6Hz), 3.31 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.80 (1H, dd, J=5.3, 13.6Hz), 2.69 (1H, dd, J=7.2, 13.6Hz), 2.67 (1H, d, J=4.3Hz)。

10 実施例 6 (4)

1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - [1 - フェニル - 1 - (4 - クロロフェニル) メトキシ] - 2 R S - プロパノール



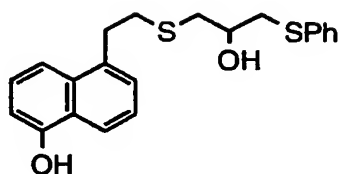
参考例 2 において、フェノールの代わりに 1 - フェニル - 1 - (4 - クロロフェニル) メタノールを用いて、実施例 6 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

20 TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.12 (1H, d, J=9.1Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (12H, m), 6.82 (1H, d, J=7.5Hz), 5.40 (1H, m), 5.35 (1H, s), 3.94 (1H, m), 3.50 (2H, d, J=4.8Hz), 3.32 (2H, m), 2.91 (2H, m), 2.73 (3H, m)。

実施例 6 (5)

1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - フェニ
ルチオ - 2 R S - プロパノール



5

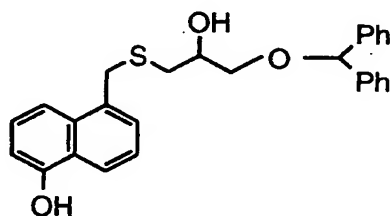
参考例 2 において、フェノールの代わりにチオフェノールを用いて、実
施例 6 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.41 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

10

実施例 6 (6)

1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルチオ - 3 - ジフェニルメト
キシ - 2 R S - プロパノール



15

参考例 2 において、フェノールの代わりにジフェニルメタノールを用い
て、参考例 2 → 参考例 3 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 24 (3) → 実施
例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

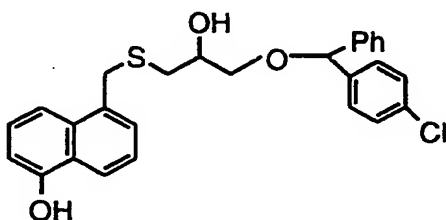
20 TLC : R_f 0.17 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.15 (1H, dd, J=3.0, 6.6Hz), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz),

7.32 (13H, m), 6.82 (1H, d, J=7.3Hz), 5.50 (1H, s), 5.35 (1H, s), 4.17 (2H, s), 3.94 (1H, m), 3.48 (1H, d, J=5.2Hz), 2.55-2.77 (3H, m)。

実施例 6 (7)

- 5 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルチオ - 3 - [1 - フェニル - 1 - (4 - クロロフェニル) メトキシ] - 2 R S - プロパノール



- 10 参考例 2 において、フェノールの代わりに 1 - フェニル - 1 - (4 - クロロフェニル) メタノールを用いて、実施例 6 (6) と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

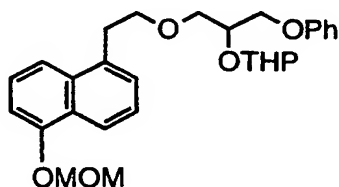
TLC : R_f 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.16 (1H, dd, J=3.3, 6.3Hz), 7.69 (1H, d, J=9.5Hz),

- 15 7.29 (12H, m), 6.83 (1H, d, J=7.4Hz), 5.41 (1H, s), 5.30 (1H, s), 4.17 (2H, s), 3.91 (1H, m), 3.45 (2H, d, J=5.2Hz), 2.71 (1H, dd, J=5.2, 13.8Hz), 2.63 (1H, dd, J=2.3, 7.2Hz), 2.57 (1H, d, J=4.1Hz)。

参考例 3 0

20

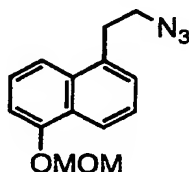


水素化ナトリウム (42 mg) の DMF (1 ml) の懸濁液に室温で参考例 15 で製造した化合物 (232 mg) の DMF (2 ml) 溶液を加え、さらに、THF (1 ml)、ヘキサメチルホスフォルアミド (0.2 ml) を加えた。混合液を室温で 30 分間、40℃にて 30 分間攪拌し、室温で参考例 5 で製造した化合物 (406 mg) の DMF (2 ml) 溶液を加え、50℃で 6 時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液に加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 87 : 13) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (54.8 mg) を得た。

TLC : R_f 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8Hz), 7.45-7.20 (5H, m), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.01-6.83 (3H, m), 5.39 (2H, s), 4.88-4.72 (1H, m), 4.25-3.26 (14H, m), 1.90-1.40 (6H, m) 。

参考例 31



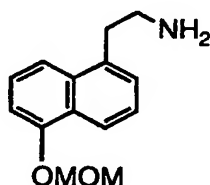
20

参考例 15 で製造した化合物 (5.0 g) のピリジン (15 ml) 溶液に -20℃にて、トシルクロライド (6.28 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水 (2 ml) を滴下し過剰のトシルクロライドを分解した。2N-塩酸水溶液 (80 ml) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食

塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗精製のトシル体を得た。このトシル体をアセトン（25 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（2.8 g）および臭化テトラブチルアンモニウム（400 mg）を加えた。この溶液を一晚還流した後さらにアジ化ナトリウム（2.8 g）を加え、
5 4時間還流した。反応混合物を冷却後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、下記の物性値を有する標題化合物（5.38 g）を得た。

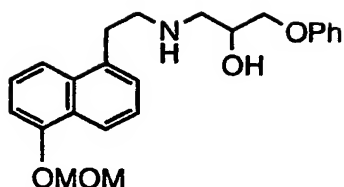
TLC : Rf 0.52（ヘキサン：酢酸エチル＝7：3）。

10 参考例 3 2



参考例 3 1 で製造した化合物（1.56 g）の酢酸エチル（20 ml）溶液
15 に 5%パラジウム炭素（50 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間
攪拌した。セライトろ過後ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー
（メタノール：クロロホルム＝3：97→メタノール：クロロホルム：ブ
ロピルアミン＝10：90：1）で精製し、下記の物性値を有する標題化
合物（1.02 g）を得た。

20 TLC : Rf 0.17（メタノール：クロロホルム＝1：3）；
NMR（CDCl₃）：δ 8.20 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 7.48-7.27 (3H, m), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 5.40 (2H, s), 3.53 (3H, s), 3.27-3.04 (4H, m), 1.35 (2H, brs, NH₂)。

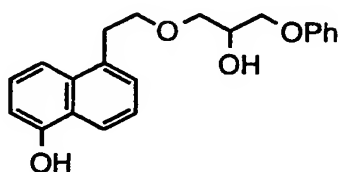
参考例 3.3

5 参考例 3.2 で製造した化合物 (300 mg) と (±)-1,2-エポキシ-3-フェノキシプロパン (195 mg) のイソプロパノール (3 ml) 溶液を室温で 2 日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (メタノール：クロロホルム = 3 : 97 → 1 : 9) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (270 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.26 (メタノール：クロロホルム = 1 : 9) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.22 (1H, m), 7.71 (1H, d, J=8Hz), 7.47-7.21 (5H, m), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 6.99-6.84 (3H, m), 5.40 (2H, s), 4.15-3.92 (3H, m), 3.55 (3H, s), 3.20 (2H, t, J=8Hz), 3.13-2.76 (4H, m), 2.53 (2H, brs, OH & NH)。

15 実施例 7

1-[2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチル)エトキシ]-3-フェノキシ-2RS-プロパノール



20

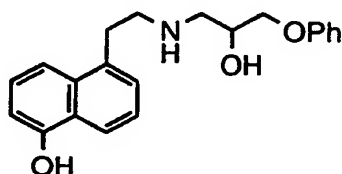
参考例 3.0 で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.11 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=8Hz), 7.46-7.21 (5H, m), 7.02-6.77 (4H, m), 5.49 (1H, s), 4.14 (1H, m), 3.96 (2H, d, J=5Hz), 3.85 (2H, t, J=7Hz), 3.63 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=7Hz), 2.48 (1H, d, J=4Hz)。

5

実施例 7 (1)

1- [2- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルアミノ] -3-フェ
 ノキシ-2RS-プロパノール



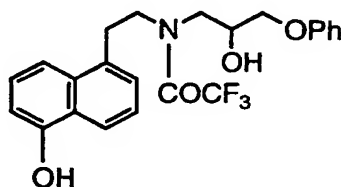
10

参考例 33 で製造した化合物に、実施例 1 と同様の操作を行い、下記の
 物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.10 (メタノール : クロロホルム = 1 : 9) ;
 15 NMR (CDCl₃ + DMSO = 1 : 4) : δ 8.15 (1H, m), 7.54 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.20 (5H, m), 7.00-6.84 (4H, m), 4.16-3.90 (3H, m), 3.80-2.50 (3H, br), 3.29 (2H, t, J=7Hz), 3.14-2.75 (4H, m)。

参考例 3.4

20

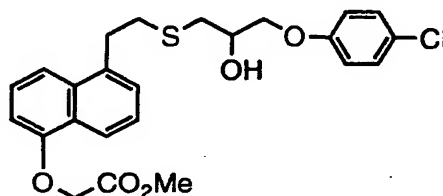


実施例 7 (1) で製造した化合物 (150 mg)、トリフルオロ酢酸エチル (1 ml)、トリエチルアミン (0.5 ml) およびエタノール (3 ml) の混合物を室温で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、下記の物性

値を有する標題化合物 (155 mg) を得た。
 TLC : R_f 0.53 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;
 NMR (CDCl₃) : 回転異性あり。 δ 8.21-8.10 (1H, m), 7.38 and 7.53 (combined 1H, each d, J=8Hz), 7.48-7.20 (5H, m), 7.04-6.89 (4H, m), 5.53 (1H, brs), 4.40-3.27 (9H, m), 3.10 and 2.40 (combined 1H, each m) 。

実施例 8

2 - { 5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸・メチルエステル

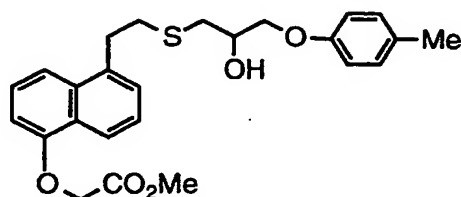


実施例 6 で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.27 (アセトン：ベンゼン = 1 : 19) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.30 (1H, d, J=7.4Hz), 7.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m), 7.22 (2H, d, J=9Hz), 6.82 (2H, d, J=9Hz), 6.72 (1H, d, J=7.4Hz), 4.83 (2H, s), 4.06 (1H, m), 3.96 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.35 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.84 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.73 (1H, dd, J=14, 7Hz), 2.65 (1H, d, J=4Hz)。

実施例 8 (1)

2 - {5 - [2 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



5

実施例 6 (1) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

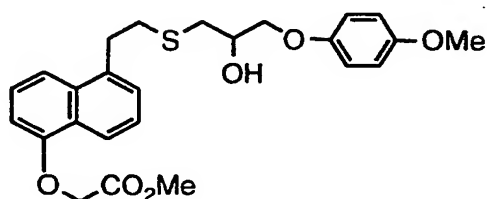
TLC : R_f 0.37 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, d, J=8.8Hz), 7.39 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8.8Hz), 6.80 (2H, d, J=8.8Hz), 6.72 (1H, d, J=8.8Hz), 4.82 (2H, s), 4.08 (1H, m), 3.98 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=8.6Hz), 2.94 (2H, t, J=8.6Hz), 2.88 (2H, dd, J=14, 5.2Hz), 7.75 (2H, dd, J=14, 6.8Hz), 2.68 (1H, d, J=4Hz), 2.29 (3H, s)。

15

実施例 8 (2)

2 - {5 - [2 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



20

実施例 6 (2) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

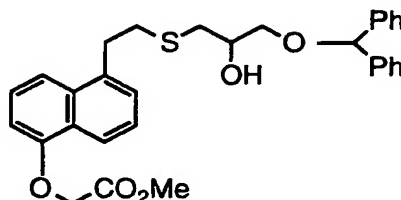
TLC : Rf 0.41 (アセトン : ベンゼン = 1 : 9) ;

5 NMR (CDCl₃) : δ 8.30 (1H, d, J=7.8Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 7.41 (3H, m), 6.83 (4H, s), 6.72 (1H, d, J=8.6Hz), 4.82 (2H, s), 4.05 (1H, m), 3.96 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.34 (2H, t, J=6.6Hz), 2.93 (2H, t, J=6.6Hz), 2.88 (1H, dd, J=14, 5Hz), 2.75 (1H, dd, J=14, 7.2Hz), 2.69 (1H, d, J=4Hz)。

10

実施例 8 (3)

2 - {5 - [2 - (2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシプロピルチオ) エチル] - 1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



15

実施例 6 (3) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

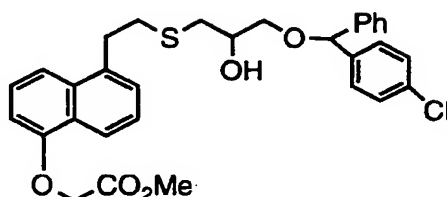
TLC : Rf 0.33 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (1H, m), 7.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.33 (13H, m), 6.72 (1H, d, J=7.7Hz), 5.39 (1H, s), 4.82 (2H, s), 3.95 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.53 (2H, d, J=5.7Hz), 2.90 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J=5.3, 13.6Hz), 2.69 (1H, dd, J=7.2, 13.6Hz), 2.63 (1H, d, J=2.8Hz)。

実施例 8 (4)

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (1-フェニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル

5



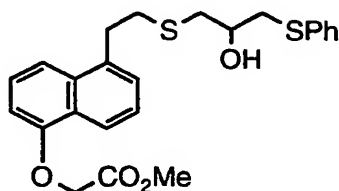
実施例 6 (4) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 10 TLC : R_f 0.26 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;
 NMR (CDCl₃) : δ 8.29 (1H, d, J=8.1Hz), 7.62 (1H, d, J=8.5Hz), 7.33 (12H, m), 6.72 (1H, d, J=7.6Hz), 5.35 (1H, s), 4.82 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.50 (1H, d, J=4.8Hz), 3.32 (2H, m), 2.90 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.60 (1H, d, J=4.3Hz)。

15

実施例 8 (5)

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェニルチオプロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル



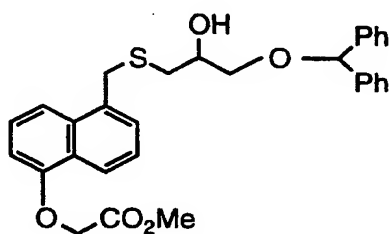
20

実施例 6 (5) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19)。

5 実施例 8 (6)

2 - [5 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシプロピルチオ) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



10

実施例 6 (6) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

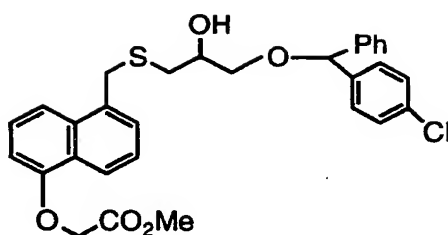
TLC : R_f 0.33 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.33 (1H, m), 7.75 (1H, d, J=8.6Hz), 7.33 (13H, m),

15 6.74 (1H, d, J=7.7Hz), 5.35 (1H, s), 4.82 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.94 (1H, m),
3.83 (3H, s), 3.48 (2H, d, J=5.2Hz), 2.71 (1H, dd, J=5.3, 13.9Hz), 2.59 (1H, dd,
J=7.2, 13.9Hz), 2.58 (1H, d, J=4.1Hz)。

実施例 8 (7)

20 2 - [5 - [2 R S - ヒドロキシ - 3 - (1 - フェニル - 1 - (4 - クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ] メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル



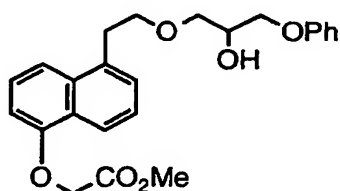
実施例 6 (7) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.29 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;
 N M R (C D C l ₃) : δ 8.33 (1H, m), 7.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.33 (12H, m),
 6.74 (1H, d, J=7.7Hz), 5.30 (1H, s), 4.82 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.91 (1H, m),
 3.83 (3H, s), 3.44 (2H, d, J=5.2Hz), 2.70 (1H, dd, J=5.3, 13.9Hz), 2.62 (1H, dd,
 J=2.0, 7.2Hz), 2.54 (1H, d, J=3.8Hz)。

10

実施例 8 (8)

2 - { 5 - [2 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロポキシ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸・メチルエステル



15

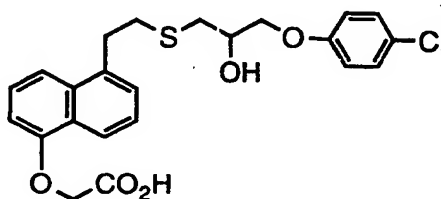
実施例 7 で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- T L C : R f 0.37 (酢酸エチル : 塩化メチレン = 1 : 9) ;
 20 N M R (C D C l ₃) : δ 8.29 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=8Hz), 7.47-7.20 (5H, m),
 7.01-6.82 (3H, m), 6.71 (1H, d, J=8Hz), 4.82 (2H, s), 4.12 (1H, m), 3.95

(2H,d,J=5.5Hz), 3.96-3.77 (5H, m), 3.62 (2H, m), 3.35 (2H, t, J=7Hz), 2.44 (1H,d,J=3Hz)。

実施例 9

- 5 2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-クロロフェノキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸



- 10 実施例 8 で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

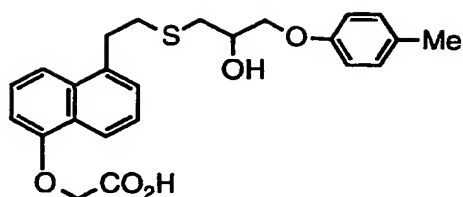
TLC : R_f 0.61 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 1 : 18 : 1) ;

MS (APCI) : m/z 445, 447 (3:1), (M-H)⁺ ;

- 15 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.08 (1H, brs), 8.15 (1H, t, J=4.4Hz), 7.63 (1H,d,J=8.8Hz), 7.43 (3H, m), 7.31 (2H,d,J=8.8Hz), 6.95 (2H,d,J=8.8Hz), 6.89 (1H,d,J=8.8Hz), 5.29 (1H, m), 4.87 (2H, s), 3.95 (3H, m), 3.30 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=7Hz), 2.80 (1H, dd, J=14, 4Hz), 2.70 (1H, dd, J=14, 6Hz)。

20 実施例 9 (1)

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-メチルフェノキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸



実施例 8 (1) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

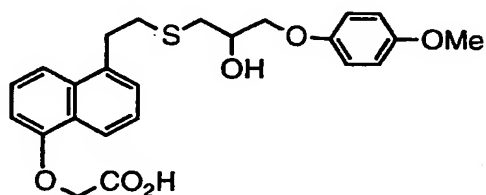
5 TLC : R_f 0.60 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 1 : 18 : 1) ;

MS (APCI) : m/z 425 (M-H)⁺ ;

10 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.07 (1H, brs), 8.14 (1H, t, J=4.2Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 7.43 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8.2Hz), 6.89 (1H, d, J=8.6Hz), 6.72 (2H, d, J=8.2Hz), 5.23 (1H, d, J=5Hz), 4.87 (2H, s), 3.95 (3H, m), 3.30 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=8Hz), 2.82 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.70 (1H, dd, J=14, 6Hz), 2.22 (3H, s)。

実施例 9 (2)

15 2 - { 5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸



20 実施例 8 (2) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

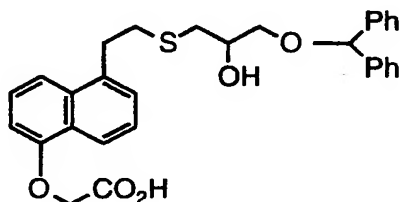
TLC : Rf 0.56 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 1 : 18 : 1) ;

MS (APCI) : m/z 441 (M-H)+ ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 13.07 (1H, brs), 8.14 (1H, t, J=6Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 7.43 (3H, m), 6.89 (1H, d, J=6Hz), 6.85 (4H, s), 5.22 (1H, d, J=4.4Hz), 4.88 (2H, s), 3.90 (3H, m), 3.69 (3H, s), 3.25 (2H, m), 2.88 (2H, t, J=9Hz), 2.82 (1H, dd, J=13, 4Hz), 2.68 (1H, dd, J=13, 6Hz)。

実施例 9 (3)

10 2 - { 5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシプロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸



15 実施例 8 (3) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

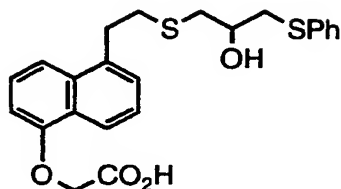
TLC : Rf 0.60 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 10 : 100 : 1) ;

MS (FAB) : m/z 503 (M+1)+, 229, 207 ;

20 NMR (CDCl₃) : δ 8.25 (1H, d, J=8.0Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 7.33 (13H, m), 6.74 (1H, d, J=7.7Hz), 5.38 (1H, s), 4.84 (2H, s), 3.94 (1H, m), 3.51 (2H, d, J=4.8Hz), 3.31 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J=5.6, 13.8Hz), 2.66 (1H, dd, J=7.2, 13.8Hz)。

実施例 9 (4)

2 - { 5 - [2 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェニルチオプロピルチ
オ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸



5

実施例 8 (5) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下
記の物性値を有する本発明化合物を得た。

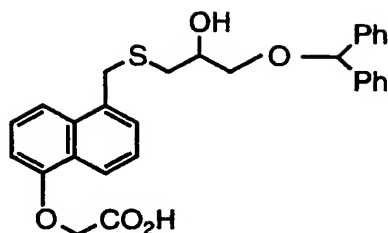
10 T L C : R f 0.56 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 1 : 18 :
1) ;

M S (A P C I) : m / z 427 (M-H)⁺ ;

15 N M R (D M S O - d₆) : δ 13.09 (1H, brs), 8.14 (1H, dd, J=7, 3.2Hz),
7.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.50-7.22 (7H, m), 7.22-7.10 (1H, m), 6.89
(1H, d, J=7.2Hz), 5.31 (1H, d, J=4.8Hz), 4.87 (2H, s), 3.78 (1H, m), 3.25 (2H, t,
J=8Hz), 3.16 (1H, dd, J=13, 5Hz), 3.03 (1H, dd, J=13, 6Hz), 2.85 (2H, t,
J=8Hz), 2.80 (1H, dd, J=13, 5Hz), 2.69 (1H, dd, J=13, 6Hz)。

実施例 9 (5)

20 2 - [5 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシプロピルチ
オ) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸



実施例 8 (6) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

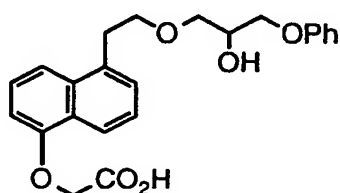
5 TLC : R_f 0.55 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 10 : 100 : 1) ;

MS (FAB) : m/z 489 (M+1)⁺, 338 ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 8.30 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 7.35 (13H, m), 6.76 (1H, d, J=7.9Hz), 5.34 (1H, s), 4.85 (2H, s), 4.16 (2H, s), 3.94 (1H, m), 3.47 (2H, d, J=5.1Hz), 2.71 (1H, dd, J=5.2, 13.8Hz), 2.59 (1H, dd, J=7.2, 13.8Hz)。

実施例 9 (6)

15 2 - { 5 - [2 - (2RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロポキシ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } 酢酸



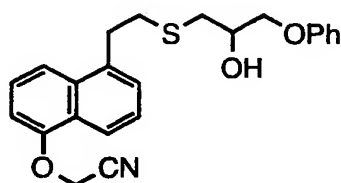
20 実施例 8 (8) で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.17 (メタノール : クロロホルム = 1 : 3) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 13.00 (1H, brs), 8.13 (1H, dd, $J=8$, 2Hz), 7.66 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.50-7.20 (5H, m), 6.98-6.82 (4H, m), 5.07 (1H, m), 4.87 (2H, s), 4.00-3.10 (9H, m)。

5 実施例 10

1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシ
プロピルチオ)エチル]ナフタレン



10

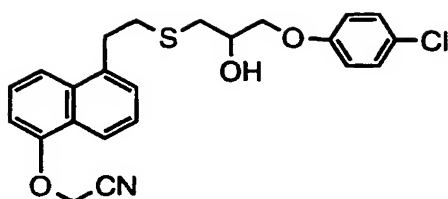
実施例 2 において、プロモ酢酸メチルの代わりにプロモアセトニトリルを用いて、実施例 1 で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (ベンゼン : 酢酸エチル = 17 : 3) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.17 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.52-7.23 (5H, m), 7.05-6.85 (4H, m), 4.95 (2H, s, -OCH₂), 4.20-3.96 (3H, m), 3.38 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.03-2.60 (5H, m)。

実施例 10 (1)

20 1-シアノメトキシ-5-[2-[2RS-ヒドロキシ-3-(4-クロ
ロフェノキシ)プロピルチオ]エチル]ナフタレン

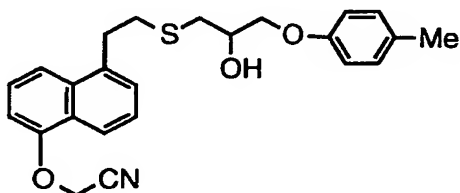


実施例 6 で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

- 5 T L C : R f 0.45 (アセトン : ベンゼン = 1 : 9) ;
 M S (E I) : m / z 427, 429 (3:1) (M)+, 387, 389 (3:1) (M-40)+ ;
 N M R (C D C l ₃) : δ 8.14 (1H, d, J=7.6Hz), 7.72 (1H, d, J=8.6Hz), 7.43
 (3H, m), 7.24 (2H, d, J=9.2Hz), 6.93 (1H, d, J=7.6Hz), 6.82 (2H, d, J=9.2Hz),
 4.97 (2H, s), 4.06 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.36 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (2H, t,
 10 J=7Hz), 2.89 (1H, dd, J=13, 5.2Hz), 2.75 (1H, dd, J=13, 7Hz), 2.66
 (1H, d, J=4.2Hz)。

実施例 10 (2)

- 15 1-シアノメトキシ-5-{2-[2RS-ヒドロキシ-3-(4-メチ
 ルフェノキシ)プロピルチオ]エチル}ナフタレン



- 20 実施例 6 (1) で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、
 下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

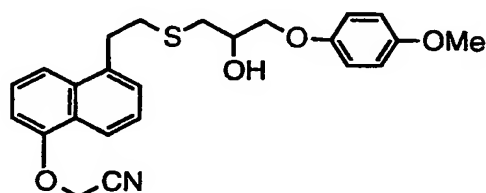
T L C : R f 0.45 (アセトン : ベンゼン = 1 : 9) ;

MS (EI) : m/z 407 (M)+, 367 (M-40)+ ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.14 (1H, t, J=7.6Hz), 7.73 (1H, d, J=8.8Hz),
7.43 (3H, m), 7.08 (2H, d, J=8.8Hz), 6.94 (1H, d, J=7.6Hz), 6.80 (2H, d, J=8.2Hz),
4.96 (2H, s), 4.08 (1H, m), 3.97 (2H, m), 3.37 (2H, t, J=7Hz), 2.95 (2H, t,
5 J=7Hz), 2.90 (1H, dd, J=14, 5.2Hz), 2.75 (1H, dd, J=14, 6.8Hz), 2.68
(1H, d, J=4.2Hz), 2.29 (3H, s)。

実施例 10 (3)

1-シアノメトキシ-5-[2-[2RS-ヒドロキシ-3-(4-メト
10 キシフェノキシ)プロピルチオ]エチル]ナフタレン



実施例 6 (2) で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、
15 下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.38 (アセトン : ベンゼン = 1 : 9) ;

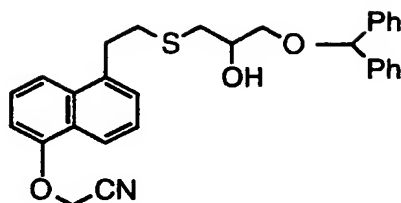
MS (EI) : m/z 423 (M)+ ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.16 (1H, t, J=7.5Hz), 7.73 (1H, d, J=8.6Hz),
7.46 (3H, m), 6.94 (1H, d, J=7Hz), 6.83 (4H, s), 4.97 (2H, s), 4.06 (1H, m),
20 3.97 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.37 (2H, t, J=7.4Hz), 2.95 (2H, t, J=7.4Hz), 2.89
(1H, dd, J=14, 6.4Hz), 2.76 (1H, dd, J=13, 6.8Hz), 2.68 (1H, d, J=4Hz)。

実施例 10 (4)

1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニル

メトキシプロピルチオ) エチル] ナフタレン



- 5 実施例 6 (3) で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

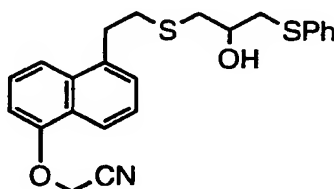
TLC : R_f 0.32 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

MS (FAB) : m/z 484 (M+1)⁺, 443, 391, 168 ;

- NMR (CDCl₃) : δ 8.13 (1H, d, J=9.2Hz), 7.72 (1H, d, J=8.7Hz), 7.34
10 (13H, m), 6.93 (1H, d, J=7.7Hz), 5.39 (1H, s), 4.95 (1H, s), 3.95 (1H, m), 3.52
(1H, d, J=5.7Hz), 3.33 (2H, dd, J=7.3, 9.7Hz), 2.90 (2H, m), 2.83 (1H, dd,
J=5.3, 13.7Hz), 2.68 (1H, dd, J=7.2, 13.7Hz), 2.63 (1H, d, J=4.2Hz)。

実施例 10 (5)

- 15 1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェニルチ
オプロピルチオ) エチル] ナフタレン



- 20 実施例 6 (5) で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、
下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

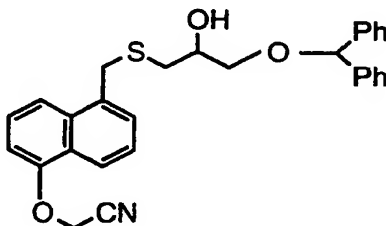
TLC : Rf 0.33 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

MS (EI) : m/z 409 (M)+ ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.13 (1H, d, J=7.8Hz), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42-7.34 (4H, m), 7.34-7.10 (3H, m), 4.97 (2H, s), 3.82 (1H, m), 3.33 (2H, t, J=7Hz), 3.15 (1H, dd, J=13.8, 5.2Hz), 3.03 (1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7Hz), 2.84 (1H, dd, J=13.8, 4.6Hz), 2.68 (1H, dd, J=13.8, 7.4Hz)。

実施例 10 (6)

10 1-シアノメトキシ-5-[(2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシ)プロピルチオメチル]ナフタレン



15 実施例 6 (6) で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

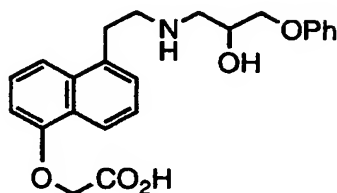
TLC : Rf 0.30 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

MS (FAB) : m/z 302 (M-C13H11)+, 196, 168 ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.17 (1H, dd, J=2.9, 6.6Hz), 7.85 (1H, d, J=8.7Hz), 7.36 (13H, m), 6.95 (1H, d, J=7.7Hz), 5.35 (1H, s), 4.96 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.94 (1H, m), 3.49 (2H, d, J=5.3Hz), 2.71 (1H, dd, J=5.2, 13.7Hz), 2.59 (1H, dd, J=7.2, 13.7Hz), 2.56 (1H, d, J=7.3Hz)。

実施例 1 1

2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ) エチル] -1-ナフチルオキシ] 酢酸



5

参考例 3 4 で製造した化合物に、実施例 2 → 実施例 3 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

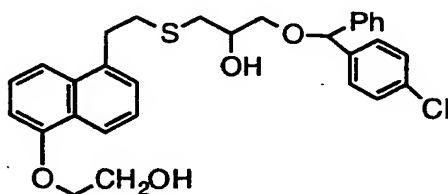
TLC : R_f 0.37 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 2 : 6 : 1) ;

10 MS (FAB) : m/z 396 ((M+H)+);

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.18 (1H, d, J=8Hz), 7.40-7.20 (4H, m), 7.14-7.07 (4H, m), 6.72-6.60 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.37-2.90 (12H, m)。

実施例 1 2

15 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (1-フェニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ] エタノール



20

実施例 2 において、プロモ酢酸メチルの代わりに、2-プロモエタノール

ルを用いて実施例 6 (4) で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

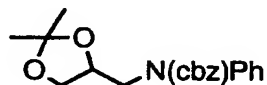
TLC : R_f 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

MS (APCI) : m/z 523 (M+1)⁺, 305, 215, 201 ;

- 5 NMR (DMSO - d₆) : δ 8.20 (1H, dd, J=2.1, 7.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.7Hz), 7.32 (12H, m), 6.84 (1H, d, J=7.8Hz), 5.34 (1H, s), 4.27 (2H, m), 4.11 (2H, m), 3.92 (1H, m), 3.49 (2H, d, J=5.4Hz), 3.32 (2H, dd, J=7.1, 9.6Hz), 2.90 (2H, m), 2.78 (1H, dd, J=5.3, 11.7Hz), 2.70 (1H, dd, J=2.3, 7.1Hz), 2.61 (1H, d, J=2.5Hz), 2.08 (1H, m)。

10

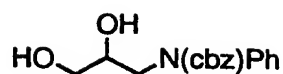
参考例 3.5



- 15 ベンジルオキシカルボニルアニリン (2.32 g) の無水 DMF (30 ml) 溶液に、アルゴン気流下、0℃で、水素化ナトリウム (426 mg) を加え、室温で30分間攪拌した後、参考例 1 で製造した化合物 (2.65 g) を加え、80℃で1時間攪拌した。過剰の水素化ナトリウムを水で分解後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー
- 20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 6 : 1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (2.52 g) を得た。

TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) 。

- 25 参考例 3.6

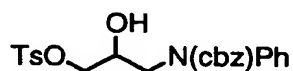


参考例 3 5 で製造した化合物 (2.52 g) の 80% 酢酸 (25 ml) 溶液
を室温で 10 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲ
5 ルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝30：1) で精製し、
下記の物性値を有する標題化合物 (1.69 g) を得た。

TLC : R_f 0.09 (ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)。

参考例 3 7

10

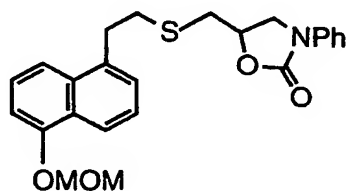


参考例 3 6 で製造した化合物 (328 mg) のピリジン (2.5 ml) 溶
液にアルゴン気流下、-20℃でトシルクロライド (217 mg) を加え、
15 室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物に少量の水を加え 10 分間攪拌した
後、酢酸エチルで抽出し、1N-塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄
し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮し、残渣 (522 mg)
を油状物として得、精製することなく次の反応に使用した。

TLC : R_f 0.55 (ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)。

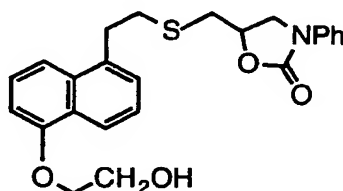
20

参考例 3 8



- エタノール (3.0 ml) にアルゴン気流下、0℃で水素化ナトリウム (56 mg) を加え、10分間攪拌した。これに、参考例21で製造した化合物 (310 mg)、参考例37で製造した化合物 (522 mg) のエタノール混合物 (3.0 ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。過剰の試薬を飽和塩化アンモニウム溶液で分解後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) で精製し、下記の物性値を有する標題化合物 (427 mg) を得た。
- 10 TLC：R_f 0.36 (ヘキサン：酢酸エチル=2：1)。

参考例 3 9



15

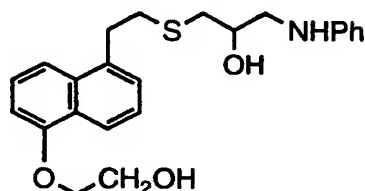
参考例38で製造した化合物に実施例1→実施例12と同様の操作を行い、下記の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：R_f 0.20 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

- NMR (CDCl₃)：δ 8.21 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.6Hz), 7.33-7.55 (7H, m), 7.18 (1H, m), 6.85 (1H, d, J=7.6Hz), 6.69 (1H, m), 4.27 (2H, m), 3.99-4.14 (3H, m), 3.80 (1H, dd, J=6.6, 9.2Hz), 3.35 (2H, m), 2.91-3.06 (3H, m), 2.78 (1H, dd, J=7.4, 13.8Hz), 2.11 (1H, t, J=6.4Hz)。
- 20

実施例 1 3

2 - { 5 - [2 - (2 R S - ヒドロキシ - 3 - フェニルアミノプロピルチ
オ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ } エタノール



5

参考例 39 で製造した化合物 (1 3 8 m g) のメタノール (1 0 m l)
溶液に室温で 4 0 % 水酸化カリウム溶液 (0.5 m l) を加え、7 日間攪拌
した。反応混合物を約 3 m l になるまで濃縮し、酢酸エチルで抽出し、水、
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。

10 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 5
0 : 1) で精製し、下記の物性値を有する本発明化合物 (1 1 6 m g) を
得た。

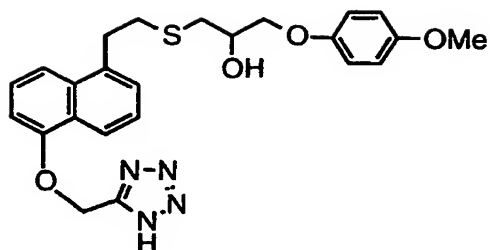
T L C : R f 0.62 (メタノール : クロロホルム = 1 : 1 0) ;

M S (A P C I) : m / z 398 (M + 1) + , 380, 245, 215 ;

15 N M R (C D C l ₃) : δ 8.21 (1H, dd, J=2.2, 7.6Hz), 7.59 (1H, d, J=8.6Hz),
7.34-7.48 (3H, m), 7.12-7.24 (2H, m), 6.85 (1H, d, J=7.6Hz), 6.73 (1H, t,
J=7.2Hz), 6.63 (2H, d, J=7.6Hz), 4.27 (2H, t, J=4.2H), 3.82-4.18 (4H, m), 3.25-
3.38 (3H, m), 3.06 (1H, dd, J=7.4, 13.0Hz), 2.95 (1H, d, J=8.4Hz), 2.92
(1H, d, J=9.2Hz), 2.77 (1H, dd, J=4.4, 13.8Hz), 2.57-2.68 (2H, m), 2.10 (1H,
20 m)。

実施例 1 4

1 - (テトラゾルー 5 - イルメトキシ) - 5 - { 2 - [2 R S - ヒドロキ
シー 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピルチオ] エチル } ナフタレン



アルゴン気流下、実施例 10 (3) で製造した化合物 (178 mg) と
 5 アジ化ナトリウム (30 mg)、塩化アンモニウム (22 mg) を DMF
 (5 ml) に懸濁し、80℃で20時間攪拌した。反応液を室温にまで冷
 却した後、水を加えて攪拌し、これを酢酸エチルで3回抽出した。有機層
 を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、
 濃縮した。得られた白色粉末をジエチルエーテルで洗浄し、下記の物性値
 10 を有する本発明化合物 (120 mg) を得た。

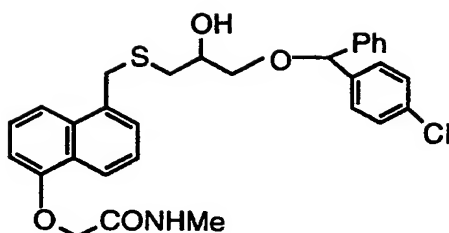
TLC : R_f 0.53 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 1 : 18 :
 1) ;

MS (FAB) : m/z 467 (M+H)⁺ ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 8.19 (1H, t, J=5.2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.4Hz),
 15 7.49 (1H, d, J=8Hz), 7.45 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=7.4Hz), 6.84 (4H, s), 5.67 (2H,
 s), 5.22 (1H, brs), 3.92 (1H, m), 3.90 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.30 (2H, t,
 J=8.2Hz), 2.89 (2H, t, J=8.2Hz), 2.81 (1H, dd, J=13, 5.2Hz), 2.68 (1H, dd,
 J=13, 6.2Hz)。

20 実施例 15

N-メチルー {5-[2RS-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-1-(
 (4-クロロフェニル)メトキシ)プロピルチオ)メチルー1-ナフチル
 オキシ} 酢酸アミド



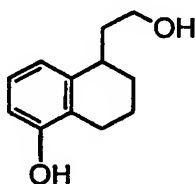
実施例 8 (7) で製造した化合物 (325 mg) の THF (3.0 ml) 溶液に、メチルアミンの 40% 水溶液 (0.6 ml) を加え、45℃で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N-塩酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 30 : 1) で精製し下記の物性値を有する本発明化合物 (312 mg) を得た。

TLC : R_f 0.64 (メタノール：クロロホルム = 1 : 10) ;

MS (FAB) : m/z 536 (M+1)⁺, 334, 261, 228, 201 ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.18 (1H, m), 7.78 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (12H, m), 6.83 (1H, d, J=7.7Hz), 6.58 (1H, brs), 5.32 (1H, s), 4.70 (2H, s), 4.18 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.46 (2H, d, J=5.1Hz), 2.93 (3H, d, J=5.0Hz), 2.71 (1H, dd, J=5.2, 13.8Hz), 2.63 (1H, dd, J=1.8, 7.2Hz), 2.56 (1H, d, J=4.0Hz)。

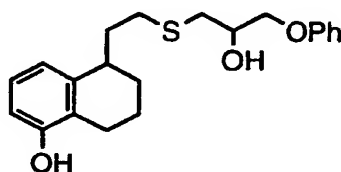
参考例 40



- 1- (2-ヒドロキシエチリデン) -5-ヒドロキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン (2.1 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、アルゴン気流下、10%パラジウム炭素 (200 mg) を加えた後、水素雰囲気下、室温で1時間激しく攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、減圧下濃縮し、下記の物性値を有する標題化合物 (1.74 g) を得た。
- TLC: R_f 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1)。

実施例 16

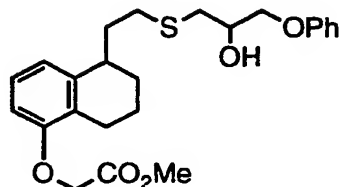
- 1- {2- [5-ヒドロキシ-1- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル)] エチルチオ} -3-フェノキシ-2RS-プロパノール



- 参考例 40 で製造した化合物を用いて参考例 12 → 参考例 21 と同様の操作を行って製造した化合物と参考例 5 で製造した化合物に、参考例 24 → 実施例 1 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。
- TLC: R_f 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) ;
- NMR (CDCl₃) : δ 7.30 (2H, m), 6.96 (4H, m), 6.75 (1H, d, J=7.9Hz), 6.61 (1H, d, J=7.9Hz), 4.75 (1H, m), 4.10 (3H, m), 2.50-3.00 (7H, m), 1.60-2.05 (6H, m)。

実施例 17

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
エチル] -1- (5、6、7、8-テトラヒドロナフチルオキシ)} 酢
酸・メチルエステル



5

実施例 16 で製造した化合物に、実施例 2 と同様の操作を行い、下記の
物性値を有する本発明化合物を得た。

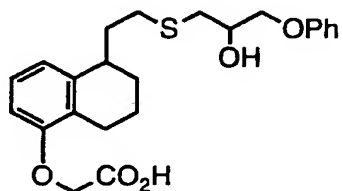
TLC : Rf 0.33 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.29 (2H, m), 7.00 (4H, m), 6.82 (1H, d, J=4.6Hz),

10 6.52 (1H, d, J=4.8), 4.63 (2H, s), 4.10 (3H, m), 3.80 (3H, s), 2.55-2.97 (8H, m),
1.60-2.10 (6H, m)。

実施例 18

2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
15 エチル] -1- (5、6、7、8-テトラヒドロナフチルオキシ)} 酢酸



20 実施例 17 で製造した化合物に、実施例 3 と同様の操作を行い、下記の
物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : Rf 0.5 (メタノール : クロロホルム : 酢酸 = 10 : 100 :

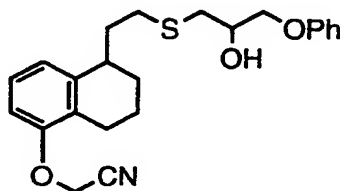
1) ;

MS (APCI) : m/z 415 (M-1)+, 357, 263, 93 ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.30 (2H, m), 6.82-7.13 (5H, m), 6.55 (1H, d, J=8.0Hz), 4.66 (2H, s), 4.09 (3H, m), 2.50-2.98 (7H, m), 1.60-2.10 (6H, m)。

実施例 19

1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン



実施例 16 で製造した化合物に、実施例 10 と同様の操作を行い、下記の物性値を有する本発明化合物を得た。

TLC : R_f 0.33 (アセトン : ベンゼン = 1 : 19) ;

MS (EI) : m/z 397 (M)+, 304, 286, 245, 213, 184, 173, 157, 145 ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.30 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J=8.0, 8.0Hz), 6.95 (4H, m), 6.71 (1H, d, J=8.0Hz), 4.76 (2H, s), 4.10 (3H, m), 2.50-3.00 (8H, m), 1.54-2.08 (6H, m)。

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、一錠中に 5 mg の活性成分を含有する錠剤 100 錠を得た。

・ 2 - {5 - [2 - (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチ

オ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ 酢酸	5 0 0 m g
・カルボキシメチルセルロース カルシウム	2 0 0 m g
・ステアリン酸マグネシウム	1 0 0 m g
・微結晶セルロース	9.2 g

5

10

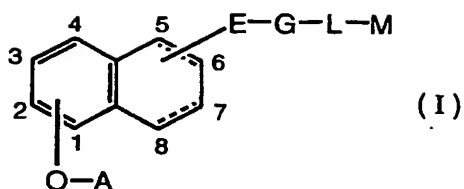
15

20

25

請求の範囲

1) 一般式 (I)



[式中、Aは、

- 5 (i) 水素原子、
- (ii) $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-COOR^1$ 基 (基中、 R^1 は水素原子または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わす。)、
- (iii) $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-CONR^2R^3$ 基 (基中、 R^2 および R^3 は、それぞれ独立して水素原子または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わす。)、
- 10

- (iv) $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-OH$ 基、
- (v) $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})$ -テトラゾリル基、または
- (vi) $-(C1 \sim 4 \text{ アルキレン})-CN$ 基を表わし、

Eは、

- 15 (i) 単結合、または
- (ii) $C1 \sim 6$ アルキレン基を表わし、
- Gは、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR^4-$ 基、
- (基中、

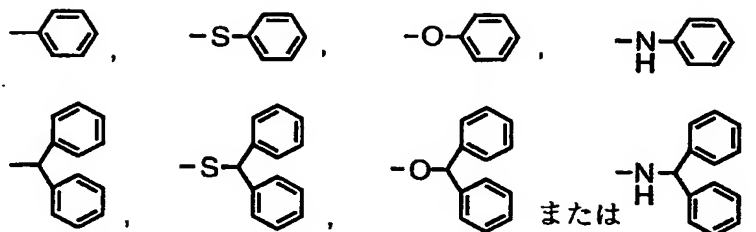
R^4 は水素原子または $C1 \sim 4$ アルキル基を表わす。) を表わし、

- 20 Lは、

- (i) $C1 \sim 6$ アルキレン基、
- (ii) $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$ 基 (基中、 m は 0 または 1 \sim 3 の整数、 n は 0 または 1 \sim 3 の整数を表わす。)、または
- (iii) $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ 基 (基中、 x は 1 \sim

3の整数、yは0または1～3の整数を表わす。)を表わし、

Mは、



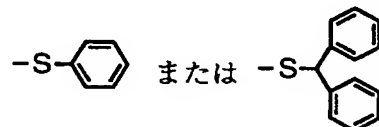
(M基中の各フェニル基は1～3個のC1～4アルキル基、C1～4アル
5 コキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換さ
れていてもよい。)を表わし、



は単結合または二重結合を表わす。

10 ただし、

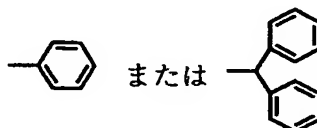
(1) Gが-SO-または-SO₂-基の場合、Mは



(M基中の各フェニル基は1～3個のC1～4アルキル基、C1～4アル
15 コキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換さ
れていてもよい。)を表わさず、

(2) L中のmが0の場合、Gは-SO-または-SO₂-基を表わし、

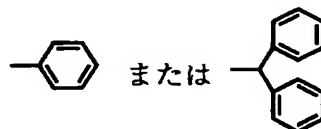
(3) L中のnが0の場合、Mは



(M基中の各フェニル基は1～3個のC1～4アルキル基、C1～4アル

コキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)を表わし、

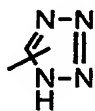
(4) L中のyが0の場合、Mは



5 (M基中の各フェニル基は1～3個のC1～4アルキル基、C1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよい。)を表わし、

(5) Aが水素原子の場合、Lは $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$ 基(基中、mおよびnは前記と同じ意味を表わす。)、または
10 $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y-$ 基(基中、xおよびyは前記と同じ意味を表わす。)を表わし、

(6) A中のテトラゾリル基は



を表わす。]

15 で示されるナフチルオキシ酢酸誘導体またはその非毒性塩または酸付加塩またはそれらの水和物。

2) Aが $-(C1～4アルキレン)-COOR^1$ 基(基中、 R^1 は、請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。
20

3) Aが $-(C1～4アルキレン)-CONR^2R^3$ 基(基中、 R^2 および R^3 は、請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)、 $-(C1～4アルキレン)-OH$ 基、 $-(C1～4アルキレン)-テトラゾリル$ 基または

— (C 1 ~ 4 アルキレン) — CN 基である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

4) A が水素である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

5) L が $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n$ -基 (基中、m および n は請求の範囲第 1 項と同じ意味を表わす。) または $-(CH_2)_x-CH(OH)-(CH_2)_y$ -基 (基中、x および y は請求の範囲第 1 項と同じ意味を表わす。) である請求の範囲第 1 項ないし第 4 項記載の化合物。

10

6) G が $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である請求の範囲第 5 項記載の化合物。

7) G が $-O-$ である請求の範囲第 5 項記載の化合物。

15

8) G が $-NR^4$ -基 (基中、 R^4 は請求の範囲第 1 項と同じ意味を表わす。) である請求の範囲第 5 項記載の化合物。

9) 化合物が

- 20 (1) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (2) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルスルフィニル] - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (3) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルスルフォニル] - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- 25 (4) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - フェノキシ - 2 R - プロパノール、

- (5) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (6) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルチオ - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- 5 (7) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルスルフィニル - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (8) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) メチルスルフォニル - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (9) 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルチオ] - 1 - フェニル - 1 RS - エタノール、
- 10 (10) 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルスルフィニル] - 1 - フェニル - 1 RS - エタノール、
- (11) 2 - [3 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) プロピルスルフォニル] - 1 - フェニル - 1 RS - エタノール、
- 15 (12) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チオ - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (13) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) スルフィニル - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- (14) 1 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) スルフォニル - 3 - フェノキシ - 2 RS - プロパノール、
- 20 (15) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - クロロフェノキシ) - 2 RS - プロパノール、
- (16) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - メチルフェノキシ) - 2 RS - プロパノール、
- 25 (17) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) - 2 RS - プロパノール、
- (18) 1 - [2 - (5 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) エチルチオ] - 3 -

ジフェニルメトキシ-2 RS-プロパノール、

(19) 1- [2- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] -3-
[1-フェニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ] -2 RS-プロ
パノール、

5 (20) 1- [2- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) エチルチオ] -3-
フェニルチオ-2 RS-プロパノール、

(21) 1- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) メチルチオ-3-ジフェニ
ルメトキシ-2 RS-プロパノール、

(22) 1- (5-ヒドロキシ-1-ナフチル) メチルチオ-3- [1-フ
10 エニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ] -2 RS-プロパノール、

(23) 2- {5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
チオ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、

(24) 2- {5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
スルフィニル) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、

15 (25) 2- {5- [2- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
スルフォニル) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、

(26) 2- {5- [2- (2 R-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチ
オ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、

(27) 2- {5- [2- (2 S-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチ
20 オ) エチル] -1-ナフチルオキシ} 酢酸・メチルエステル、

(28) 2- [5- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、

(29) 2- [5- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフ
イニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、

25 (30) 2- [5- (2 RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフ
ォニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、

(31) 2- {5- [3- (2 RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルチ

- オ) プロピル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (32) 2- [5- [3- (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルスル
フィニル) プロピル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (33) 2- [5- [3- (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルスル
5 フォニル) プロピル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (34) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)
-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (35) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスル
フィニル) -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- 10 (36) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスル
フォニル) -1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (37) 2- [5- (3-スチリルスルフォニルプロピル) -1-ナフチル
オキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (38) 2- [5- (3-スチリルスルフィニルプロピル) -1-ナフチル
15 オキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (39) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-クロロフェノ
キシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエ
テル、
- (40) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-メチルフェノ
20 キシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエ
テル、
- (41) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (4-メトキシフェ
ノキシ) プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエ
ステル、
- 25 (42) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシ
プロピルチオ) エチル] -1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (43) 2- [5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3- (1-フェニル-1

- (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- (44) 2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェニルチオプロピルチオ) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- 5 (45) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニルメトキシプロピルチオ) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸・メチルエステル、
- (46) 2- {5- [2RS-ヒドロキシ-3- (1-フェニル-1- (4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ] メチル-1-ナフチルオキシ| 酢酸・メチルエステル、
- 10 (47) 2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (48) 2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (49) 2- {5- [2- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフォニル) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- 15 (50) 2- {5- [2- (2R-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- (51) 2- {5- [2- (2S-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) エチル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸、
- 20 (52) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸、
- (53) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフィニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸、
- (54) 2- [5- (2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルスルフォニル) メチル-1-ナフチルオキシ] 酢酸、
- 25 (55) 2- {5- [3- (2RS-ヒドロキシ-2-フェニルエチルチオ) プロピル] —1-ナフチルオキシ| 酢酸、

- (56) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (57) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフィニル) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- 5 (58) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルスルフォニル) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (59) 2 - [5 - (3 - スチリルスルフィニルプロピル) - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (60) 2 - [5 - (3 - スチリルスルフォニルプロピル) - 1 - ナフチル
- 10 オキシ] 酢酸、
- (61) 2 - [5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (62) 2 - [5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - メチルフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- 15 (63) 2 - [5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - メトキシフェノキシ) プロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (64) 2 - [5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシプロピルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (65) 2 - [5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェニルチオプロピ
- 20 ルチオ) エチル] - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (66) 2 - [5 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - ジフェニルメトキシプロピルチオ) メチル - 1 - ナフチルオキシ] 酢酸、
- (67) 1 - シアノメトキシ - 5 - [2 - (2 RS - ヒドロキシ - 3 - フェノキシプロピルチオ) エチル] ナフタレン、
- 25 (68) 1 - シアノメトキシ - 5 - [2 - [2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4 - クロロフェノキシ) プロピルチオ] エチル] ナフタレン、
- (69) 1 - シアノメトキシ - 5 - [2 - [2 RS - ヒドロキシ - 3 - (4

- ーメチルフエノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフタレン、
- (70) 1-シアノメトキシ-5-[2-[2RS-ヒドロキシ-3-(4-
メトキシフエノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフタレン、
- (71) 1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-ジフ
5 エニルメトキシプロピルチオ) エチル] ナフタレン、
- (72) 1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェ
ニルチオプロピルチオ) エチル] ナフタレン、
- (73) 1-シアノメトキシ-5-[(2RS-ヒドロキシ-3-ジフェニ
ルメトキシ) プロピルチオメチル] ナフタレン、
- 10 (74) 2-[5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-1
-(4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ) エチル]-1-ナフ
チルオキシ] エタノール、
- (75) 2-[5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェニルアミノプロ
ピルチオ) エチル]-1-ナフチルオキシ] エタノール、
- 15 (76) 1-(テトラゾル-5-イルメトキシ)-5-[2-[2RS-ヒ
ドロキシ-3-(4-メトキシフエノキシ) プロピルチオ] エチル| ナフ
タレン、
- (77) N-メチル-5-[2RS-ヒドロキシ-3-(1-フェニル-
1-(4-クロロフェニル) メトキシ) プロピルチオ] メチル-1-ナフ
20 チルオキシ| 酢酸アミド、
- (78) 1-[2-[5-ヒドロキシ-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒド
ロナフチル)] エチルチオ]-3-フェノキシ-2RS-プロパノール、
- (79) 2-[5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
チオ) エチル]-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルオキ
25 シ)]| 酢酸・メチルエステル、
- (80) 2-[5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル
チオ) エチル]-1-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチルオキ

シ) | 酢酸または

(81) 1-シアノメトキシ-5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルチオ)エチル]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレンである請求の範囲第6項記載の化合物。

5

10) 化合物が

(1) 1-[2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチル)エトキシ]-3-フェノキシ-2RS-プロパノール、

10 (2) 2-{5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)エチル]-1-ナフチルオキシ}酢酸・メチルエステルまたは

(3) 2-{5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロポキシ)エチル]-1-ナフチルオキシ}酢酸

である請求の範囲第7項記載の化合物。

15 11) 化合物が

(1) 1-[2-(5-ヒドロキシ-1-ナフチル)エチルアミノ]-3-フェノキシ-2RS-プロパノールまたは

(2) 2-{5-[2-(2RS-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピルアミノ)エチル]-1-ナフチルオキシ}酢酸

20 である請求の範囲第8項記載の化合物。

12) 請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で示されるナフチルオキシ酢酸誘導体、その非毒性塩、酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分として含有する医薬組成物。

25

13) 請求の範囲第1項に記載の一般式(I)で示されるナフチルオキシ酢酸誘導体、その非毒性塩、酸付加塩またはそれらの水和物を有効成分

として含有するプロスタグランジン E₂ 拮抗剤または作動剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01833

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07C43/178, 43/196, 43/23, 217/30, 217/48, 317/18, 317/20, 317/22, 323/16, 323/17, 323/18, C07D257/04, A61K31/075, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07C43/178, 43/196, 43/23, 217/30, 217/48, 317/18, 317/20, 317/22, 323/16, 323/17, 323/18, C07D257/04, A61K31/075,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 57-176922, A (Fisons Ltd.), October 30, 1982 (30. 10. 82), Claim; example 9 & EP, 61800, A & US, 4424231, A	1, 2, 7, 12 3-6, 8-11, 13
X A	JP, 7-70013, A (Sanofi), March 14, 1995 (14. 03. 95), Claim & EP, 626367, A1 & US, 5488151, A	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X A	JP, 6-506676, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), July 28, 1994 (28. 07. 94), Claim & WO, 92/18461, A1 & EP, 579833, A1	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X A	JP, 4-210663, A (Sanofi), July 31, 1992 (31. 07. 92), Claim & EP, 436435, A & US, 5130339, A	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X A	JP, 3-31212, A (Sanofi), February 12, 1991 (12. 02. 91), Claim & EP, 403360, A & US, 5236951, A	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X	JP, 3-14548, A (Sanofi),	1, 2, 5, 8, 12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--	---

Date of the actual completion of the international search
September 5, 1996 (05. 09. 96)

Date of mailing of the international search report
September 17, 1996 (17. 09. 96)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01833

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	January 23, 1991 (23. 01. 91), Claim & EP, 383686, A & US, 5312961, A	3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X A	JP, 64-66152, A (Sanofi), March 13, 1989 (13. 03. 89), Claim & EP, 303546, A & US, 4927955, A	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X A	JP, 62-63549, A (Sanofi), March 20, 1987 (20. 03. 87), Claim & EP, 211721, A & US, 4707497, A	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/01833

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

31/085, 31/095, 31/10, 31/135, 31/40

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

31/085, 31/095, 31/10, 31/135, 31/40

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C 43/178, 43/196, 43/23, 217/30, 217/48, 317/18, 317/20, 317/22, 323/16, 323/17, 323/18,
C07D 257/04, A61K 31/075, 31/085, 31/095, 31/10, 31/135, 31/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl¹ C07C 43/178, 43/196, 43/23, 217/30, 217/48, 317/18, 317/20, 317/22, 323/16, 323/17, 323/18,
C07D 257/04, A61K 31/075, 31/085, 31/095, 31/10, 31/135, 31/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	J P. 57-176922, A (ファイソンス・リイテッド) 30. 10月. 1982 (30. 10. 82) 特許請求の範囲、実施例9 & EP, 61800, A & US, 4424231, A	1, 2, 7, 12 3-6, 8-11, 13
X A	J P. 7-70013, A (サノフィ) 14. 3月. 1995 (14. 03. 95) 特許請求の範囲 & EP, 626367, A1 & US, 5488151, A	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13
X A	J P. 6-506676, A (藤沢薬品工業株式会社) 28. 7月. 1994 (28. 07. 94) 特許請求の範囲 & WO, 92/18461, A1 & EP, 579833, A1	1, 2, 5, 8, 12 3, 4, 6, 7, 9-11, 13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 09. 96

国際調査報告の発送日

17.09.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

平山 美千恵

印

4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3444

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, 4-210663, A (サノフィ) 31. 7月. 1992 (31. 07. 92) 特許請求の範囲 & EP, 436435, A & US, 5130339, A	1,2,5,8,12 3,4,6,7,9-11,13
X A	JP, 3-31212, A (サノフィ) 12. 2月. 1991 (12. 02. 91) 特許請求の範囲 & EP, 403360, A & US, 5236951, A	1,2,5,8,12 3,4,6,7,9-11,13
X A	JP, 3-14548, A (サノフィ) 23. 1月. 1991 (23. 01. 91) 特許請求の範囲 & EP, 383686, A & US, 5312961, A	1,2,5,8,12 3,4,6,7,9-11,13
X A	JP, 64-66152, A (サノフィ) 13. 3月. 1989 (13. 03. 89) 特許請求の範囲 & EP, 303546, A & US, 4927955, A	1,2,5,8,12 3,4,6,7,9-11,13
X A	JP, 62-63549, A (サノフィ) 20. 3月. 1987 (20. 03. 87) 特許請求の範囲 & EP, 211721, A & US, 4707497, A	1,2,5,8,12 3,4,6,7,9-11,13

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.